

Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства

О.Ю. Миронова[✉], В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Аннотация

Цель. Изучить влияние гиперурикемии на риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В работу включены пациенты со стабильной ИБС, получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим исследованием, зарегистрировано в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Результаты. В работу включены 1023 пациента. Из них 863 страдали АГ. Повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 31 больного, у остальных 832 он в пределах нормальных значений. КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Полученные различия оказались статистически недостоверны (95% доверительный интервал -0,056–0,183, $p=0,292$). В модель линейной регрессии включены следующие переменные: возраст, масса тела, женский пол, сердечная недостаточность, сахарный диабет, известные заболевания почек в анамнезе, протеинурия, анемия, исходная скорость клубочковой фильтрации, объем введенного контрастного вещества и разница в уровнях креатинина до и после введения контрастного агента. Статистической значимости ни для одного фактора риска не выявили.

Заключение. КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией, что оказалось в 2 раза ниже, чем в группе пациентов без гиперурикемии. Полученные различия оказались статистически недостоверными. В построенной модели линейной регрессии статистически значимых факторов риска также не выявили.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, гиперурикемия, мочевая кислота, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Фомин В.В. Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 20–22. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200555

Original Article

Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions

Olga Iu. Mironova[✉], Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. To assess the influence of hyperuricemia on the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension.

Materials and methods. Patients receiving optimal medical therapy and with indications for coronary angiography and possible coronary angioplasty, with stable CAD and arterial hypertension were included in the study. We conducted an observational open prospective cohort study, that was registered in clinicaltrials.gov with ID NCT04014153.

Results. We included 1023 patients with chronic CAD. 863 had arterial hypertension. Hyperuricemia was diagnosed in 31 patients, 832 had normal levels of uric acid on admission. Contrast-induced acute kidney injury developed in 2 (6.5%) patients suffering from hyperuricemia. In patients with stable CAD, AH and no hyperuricemia the rate of CI-AKI was 107 (12.9%) patients. The difference between groups was not statistically significant (95% CI -0.056–0.183, $p=0.292$). We built a multiple linear regression model that included age, weight, female gender, heart failure, diabetes mellitus, kidney diseases in past medical history, proteinuria, anemia, baseline glomerular filtration rate, contrast volume and difference between baseline creatinine and creatinine after contrast administration. No risk factor showed any statistical significance in the model.

Conclusion. Contrast-induced acute kidney injury developed in 2 (6.5%) patients suffering from hyperuricemia. The rate of CI-AKI in patients without hyperuricemia was twice higher but the results were not statistically significant. Among the risk factors included in the multiple linear regression model none was statistically significant.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, hyperuricemia, uric acid, arterial hypertension.

For citation: Mironova O.Iu., Fomin V.V. Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (12): 20–22. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200555

Введение

Проблема гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений в последние годы все больше интересует не только ревматологов, но и кардиологов [1]. Метаболические нарушения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [2], ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно ухудшают качество жизни и прогноз.

Все чаще практикующим врачам приходится сталкиваться в своей практике с коморбидными пациентами, которым необходимо назначать комбинированную медикаментозную терапию наряду с коррекцией образа жизни. Как известно, не-

которые препараты, традиционно назначаемые пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, сахарным диабетом (СД), могут увеличивать риск развития острого повреждения почек [3]. Проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с введением йодсодержащих контрастных веществ сопряжено с определенным риском [4]. В настоящее время ряд исследователей считают, что контраст должен рассматриваться наравне с другими потенциально нефротоксичными препаратами, однако пока эта точка зрения не получила официального подтверждения.

Влияние гиперурикемии на риск развития контраст-индуцированного острого повреждения (КИ-ОПП) почек после

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с гиперурикемией и без нее, включенных в исследование

Характеристика	Число больных с гиперурикемией	Число больных без гиперурикемии	95% ДИ	p
Возраст	63±9,8	62,4±10,5	-4,35–3,2	0,765
Женский пол, абс. (%)	5 (16,1)	254 (30,5)	-0,02–0,31	0,086
Масса тела	88,21±13,3	85,8±16,5	-8,29–3,47	0,421
ИМТ	29,7±3,8	29,5±5,7	-2,19–1,89	0,885
СН, абс. (%)	3 (9,7)	61 (7,3)	-0,12–0,07	0,625
Протеинурия, абс. (%)	3 (9,7)	27 (3,2)	-0,13–0,0014	0,055
СД, абс. (%)	9 (29)	192 (23)	-0,21–0,092	0,442
Анемия, абс. (%)	4 (12,9)	70 (8,4)	-0,146–0,056	0,381
Всего больных, абс. (%)	31 (100)	832 (100)		

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; для возраста, массы тела ИМТ-данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

проведения коронарной ангиографии и ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и АГ пока не привлекало внимание широкого круга исследователей. Однако, учитывая постоянно увеличивающуюся частоту пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в сочетании с ИБС и АГ, требующих проведения исследований с внутриаартериальным введением контрастных веществ, эта тема является крайне актуальной.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование. Нами включались пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ИБС», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Работа зарегистрирована в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Соответствовали критериям включения 1023 пациента. Из них 863 страдали АГ. Повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 31 больного, у остальных 832 он в пределах нормальных значений.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [5] по острому повреждению почек выявляли при повышении уровня креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48–72 ч после введения контрастного вещества. Уровень креатинина определяли всем включенным пациентам до введения контраста и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI.

АГ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [6] как повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Протеинурией считали выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

Сердечную недостаточность (СН) принято рассматривать в рамках определения Европейского общества кардиологов [7] как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (например, одышкой, отеками нижних конечностей и слабостью), которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений (например, повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких, периферические отеки), ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.

Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога, если СД не выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017 г.) [8].

Наиболее распространенным определением гиперурикемии является состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [9].

Анемией в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения считали состояние, при котором уровень гемоглобина составлял у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [10].

Клиническая характеристика пациентов со стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией и без нее представлена в табл. 1. Всем пациентам перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества выполняли общеклиническое обследование, рентгенографию грудной клетки, регистрировали электрокардиограмму, выполняли эхокардиографию, общий, биохимический анализ крови, коагулограмму, а также другие исследования при необходимости.

Первичной конечной точкой считали развитие КИ-ОПП.

Статистическую обработку материала проводили с использованием Prism 9 for macOS (version 9.0.0; Сан Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com) и SAS (Statistical Analysis System) 6.12 (Северная Каролина, США).

В описательной части выполненного статистического анализа проводили определение средних значений и стандартного отклонения величин, стандартной ошибки среднего, определяли коэффициент вариации, 95% доверительные интервалы (ДИ), проводили расчет отношения шансов, абсолютных и относительных частот (в процентах). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Модель множественной линейной регрессии получена с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность распределения переменных оценивали по методам Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д'Агостино–Пирсона. Для модели также определяли коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации.

Результаты

КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Однако разница статистически недостоверна (95% ДИ -0,056–0,183, $p = 0,292$).

Нами построена модель множественной линейной регрессии с частотой КИ-ОПП по относительному приросту в процентах в качестве зависимой величины. В нее вошли следующие переменные: возраст, масса тела, женский пол, СН, СД, известные заболевания почек в анамнезе, протеинурия, анемия, исходная СКФ, объем введенного контрастного вещества и разница в уровнях креатинина до и после введения контрастного агента. Распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и

Таблица 2. Переменные, вошедшие в модель множественной линейной регрессии		
Переменная	95% ДИ	p
Возраст	-0,012–0,015	0,846
Масса тела	-0,016–0,023	0,715
ИМТ	-0,09–0,046	0,504
Женский пол	-0,161–0,759	0,189
СН	-0,533–0,379	0,727
СД	-0,265–0,259	0,982
Заболевания почек	-0,194–0,354	0,549
Протеинурия	-0,372–0,403	0,933
Анемия	-0,09–0,756	0,116
Исходная СКФ	-0,0056–0,012	0,444
Объем контраста	-0,0017–0,0016	0,9197
Δ креатинин до/после	-0,016–0,003	0,173

д'Агостино–Пирсона. По всей видимости, полученный результат может быть обусловлен небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с АГ и гиперурикемией.

Среди перечисленных в табл. 2 факторов, включенных в модель линейной регрессии, статистически значимых не оказалось.

Обсуждение

Полученные нами данные относительно небольшой выборки пациентов со стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией наглядно демонстрируют необходимость проведения более крупных исследований в этой области. Вероятно, включение именно пациентов с разными метаболическими нарушениями позволит более точно определить роль этих факторов риска и заболеваний в повышении риска развития КИ-ОПП на фоне внутриаартериального введения контрастных веществ [11].

Как известно, пациенты с гиперурикемией и АГ чаще страдают хронической болезнью почек и более подвержены неблагоприятному влиянию потенциально нефротоксичных препаратов [12]. Именно поэтому четкое определение группы пациентов, наиболее подверженных опасности развития этого осложнения ЧКВ, является важнейшей задачей.

Остается открытым вопрос необходимости медикаментозной коррекции гиперурикемии у пациентов с ее бессимптомным течением [13]. Исследования разных групп препаратов, влияющих на уровень мочевой кислоты, в рамках возможной меры профилактики КИ-ОПП позволили бы оптимизировать алгоритм подготовки пациентов к вмешательствам с внутриаартериальным введением контрастных веществ.

Полученные нами статистические данные позволили наглядно продемонстрировать важность исходного включения пациентов с гиперурикемией и АГ в сочетании со стабильной ИБС, а не проведения субанализа более крупной выборки. К сожалению, подобный дизайн типичен и для других, более крупных исследований, посвященных пациентам с СД, ожирением и другими заболеваниями.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Научный интерес могут представлять и будущие работы с участием пациентов со сниженной СКФ в сочетании с гиперурикемией, АГ и стабильной ИБС. Крайне важно будет продемонстрировать практическим врачам важность выполнения ЧКВ при условии правильной подготовки таких пациентов к введению контрастных веществ.

Заключение

КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Полученные различия оказались статистически недостоверны (95% ДИ -0,056–0,183, $p=0,292$). В построенной модели линейной регрессии статистически значимых факторов риска также не выявили.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. [Chazova I.E., Zernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21 (in Russian).]
2. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. [Chazova I.E., Shestakova M.V., Zernakova Ju.V. et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45 (in Russian).]
3. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int 2020; 98 (2): 294–309.
4. Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. Терапевтический архив. 2013; 85 (6): 90–5. [Mironova O.Y. Contrast-induced nephropathy. Therapeutic Archive. 2013; 85 (6): 90–5 (in Russian).]
5. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2 (1): 124–38. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
6. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2018; 25 (6): 1105–87.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200m.
8. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes Mellit 2017; 20 (1S): 1–112.
9. Khanna D, Fitzgarrd J, Khanna P et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care Res 2012; 64 (10): 1431–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683400%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC368044>
10. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970. [Alimentary anemias. Report of the WHO scientific group. 1970 (in Russian).]
11. Kim S-K. Interrelationship of Uric Acid, Gout, and Metabolic Syndrome: Focus on Hypertension, Cardiovascular Disease, and Insulin Resistance. J Rheum Dis 2018; 25 (1): 19.
12. Ichida K, Matsuo H, Takada T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun 2012; 3: 764–7. DOI: 10.1038/ncomms1756
13. Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. Curr Opin Rheumatol 2019; 31 (2): 118–24.

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417