

Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома

Левицкая Е. С.¹, Батюшин М. М.¹, Гульченко В. В.², Хрипун А. В.^{1,2}, Саркисян С. С.^{1,3}, Лазуткина Н. А.³, Ишмакова Р. А.³, Зарина Н. С.³

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ростов-на-Дону; ²ГБУ Ростовской области “Ростовская областная клиническая больница”. Ростов-на-Дону; ³Госпиталь ФКУЗ МСЧ МВД России по Ростовской области. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучение влияния изменения водно-электролитного баланса организма на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в позднем периоде после острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включено 105 пациентов с ОКС, которым выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий (КА). При включении в исследование (до выполнения КАГ со стентированием КА) проводился сбор традиционных факторов риска, выполнялся анализ концентрации натрия и калия в моче, натрий- и калийуреза, рассчитывались клиренс свободной мочи (КСВ) и клиренс свободной мочи от электролитов (КСВЭ), проводилась биоимпедансометрия с определением баланса жидкостей в организме. Спустя 6,2±0,2 мес. после КАГ со стентированием КА определялись конечные точки исследования — фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события.

Результаты. Установлено, что уменьшение концентрации натрия в моче ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 = -0,62, Estimate = -16,5) и натрийуреза ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 = -1,38, Estimate = -5,2) увеличивают риск развития смерти, а величина натрия 0,2 моль/л, натрийуреза — 0,5 моль являются пороговыми в отношении увеличения риска смерти. При анализе уровня калия в моче было установлено, что уменьшение данного показателя ассоциировано с увеличением риска смерти (пороговый уровень — 0,5 моль/л, $\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 = -0,63, Estimate = -70,4) и острого инфаркта миокарда (пороговый уровень — 0,06 моль/л, $\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 = -0,99, Estimate = -58,0) в позднем периоде. Выявлено, что повышение КСВЭ увеличивает вероятность транзиторной ишемической атаки в позднем периоде после ОКС ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 = -2,95, Estimate = -1,0). Анализ показателей КСВ статистически значимых связей не проде-

монстрировал ($p>0,05$). Однако при снижении объема внутриклеточной жидкости по сравнению с нормальными величинами и уменьшении КСВ или увеличении КСВЭ возрастает вероятность развития комбинированных конечных точек в позднем периоде после ОКС.

Заключение. В результате исследования установлены маркеры риска развития фатальных и нефатальных ССО в позднем периоде после ОКС, к которым относятся: снижение концентрации натрия в моче <0,2 моль/л, концентрации калия в моче <0,5 моль/л, уменьшение КСВ и повышение КСВЭ с или без клеточной гипогидратации, с формированием стратификационных систем сердечно-сосудистого риска (ССР). Установленные маркеры ССР могут дополнить существующие методы оценки у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: водно-электролитный баланс, калийурез, натрийурез, клиренс свободной воды, острый коронарный синдром, канальцевая дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/06-2020

Рецензия получена 08/06-2020

Принята к публикации 22/06-2020



Для цитирования: Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гульченко В. В., Хрипун А. В., Саркисян С. С., Лазуткина Н. А., Ишмакова Р. А., Зарина Н. С. Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2612. doi:10.15829/1728-8800-2020-2612

Influence of electrolyte balance on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome

Levitskaya E. S.¹, Batyushin M. M.¹, Gulchenko V. V.², Khripun A. V.^{1,2}, Sarkisyan S. S.^{1,3}, Lazutkina N. A.³, Ishmakova R. A.³, Zarina N. S.³

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don; ³The Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Rostov Oblast. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the effect of electrolyte changes on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 105 patients with ACS who underwent coronary angiography (CA) with coronary stenting. At the

study inclusion (before CA with coronary stenting), we collected data on traditional risk factors, analyzed levels of urinary sodium and potassium, kaliuresis and natriuresis. Free water clearance (FWC) and electrolyte free water clearance (EFWC), as well as fluid balance using bioelectrical

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: es.med@mail.ru

Тел.: + 7 (918) 897-94-09

[Левицкая Е. С.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М. — профессор, д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Гульченко В. В. — врач кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-1207-4384, Хрипун А. В. — ассистент кафедры, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, директор сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Саркисян С. С. — к.м.н., ассистент кафедры, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0001-8325-3668, Лазуткина Н. А. — терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-9375-6717, Ишмакова Р. А. — терапевт терапевтического отделения ORCID: 0000-0003-0445-4926, Зарина Н. С. — терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0001-9625-4491].

impedance analysis were determined. Study endpoints (fatal and non-fatal cardiovascular events) were determined 6,2±0,2 months after CA with coronary stenting.

Results. It was found that a decrease in urinary sodium ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 =-0,62, Estimate =-16,5) and natriuresis ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 =-1,38, Estimate =-5,2) increase the death risk. Urinary sodium of 0,2 mol/L and natriuresis of 0,5 mol are threshold levels of increased risk of death. Urinary potassium decrease was associated with an increase in death risk (threshold level — 0,5 mol/L, $\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 =-0,63, Estimate =-70,4) and acute myocardial infarction (threshold level — 0,06 mol/L, $\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 =-0,99, Estimate =-58,0) in the long-term period. Increase in EFWC increased the likelihood of long-term transient ischemic attack after ACS ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 =-2,95, Estimate =-1,0). There were no significant relationships in the matter of FWC ($p>0,05$). However, with a decrease in intracellular fluid volume compared to normal values and a decrease in FWC or an increase in EFWC, the likelihood of long-term composite endpoints after ACS increases.

Conclusion. As a result of the study, risk markers for long-term fatal and non-fatal cardiovascular events after ACS were established: decrease in urinary sodium <0,2 mol/l and potassium <0,5 mol/l; decrease in FWC and increase in EFWC with or without cellular dehydration. The established markers can complement the current cardiovascular risk score methods in patients with ACS.

Key words: electrolyte balance, kaliuresis, natriuresis, free water clearance, acute coronary syndrome, tubular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E. S.* ORCID: 0000-0001-6165-3943, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Gulchenko V. V. ORCID: 0000-0003-1207-4384, Khripun A. V. ORCID: 0000-0001-6765-2837, Sarkisyan S. S. ORCID: 0000-0001-8325-3668, Lazutkina N. A. ORCID: 0000-0002-9375-6717, Ishmakova R. A. ORCID: 0000-0003-0445-4926, Zarina N. S. ORCID: 0000-0001-9625-4491.

*Corresponding author: es.med@mail.ru

Received: 06/06-2020

Revision Received: 08/06-2020

Accepted: 22/06-2020

For citation: Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Gulchenko V. V., Khripun A. V., Sarkisyan S. S., Lazutkina N. A., Ishmakova R. A., Zarina N. S. Influence of electrolyte balance on the prognosis of long-term cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2612. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2612.

КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КСВ — клиренс свободной мочи, КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, МИ — мозговой инсульт, НС — нестабильная стенокардия, Овнеш — объем внеклеточной жидкости, Овнутр — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РМ — реваскуляризация миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, АUC — Area under the ROC Curve (область под ROC кривой), Δ — отклонение от нормальных значений.

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является острой формой ишемической болезни сердца, определяющей неблагоприятные эпидемиологические данные в мире по смертности и инвалидности [1]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении ОКС, частота развития коронарных катастроф в мире высока. По официальным статистическим данным частота ОКС имеет тенденцию к снижению, однако, согласно отчету Американской ассоциации кардиологов, в 2020г показатели распространенности ОКС неоднородны в различных группах населения и зависят от гендерного, расового и возрастного признаков, социально-экономического благополучия [2]. Если в группе пациентов >65 лет частота развития ОКС снизилась, то у более молодых больных уменьшения данного показателя зарегистрировано не было [3]. Причинами высокой частоты развития острых коронарных событий являются увеличение распространенности их факторов риска в популяции.

Необходимо отметить, что в качестве вторичной профилактики ОКС важным является оказание своевременной и квалифицированной помощи пациентам с учетом индивидуального подхода к происходящим изменениям в организме. Согласно принятой концепции о кардиоренальном синдроме, нарушения функции почек ввиду острой кардиаль-

ной патологии обуславливают риск ранней летальности и повышения вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в позднем периоде [4]. Причины повреждения почек при ОКС многофакторны и зависят, в первую очередь, от преморбидного фона пациента, тяжести острой сердечной недостаточности, тактики и времени интервенционного вмешательства. Мониторинг нарушений функции почек является важным и необходимым для стратификации риска ССО. Нарушение фильтрационной функции почек и наличие альбуминурии являются доказанными предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, в то время как нарушение функции канальцевого аппарата при ОКС требует дополнительного изучения.

Известно, что одной из функций почек является поддержание гомеостаза. Исследование предикторной значимости показателей электролитного состава мочи и водного баланса у пациентов в разные сроки ОКС изучены недостаточно. В связи с этим целью исследования было изучение влияния изменения водно-электролитного баланса организма на прогноз развития ССО в позднем периоде после ОКС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 105 пациентов с ОКС: 88 (83,8%) мужчин, 17 (16,2%) женщин. Средний

Таблица 1

Клиническая характеристика
исследуемой группы пациентов

Клинический признак	Показатель — M±SD, Me [Q1;Q3]
Курение, абс. (%)	49 (46,7)
ИМТ, кг/м ²	28,6±4,3
САД, мм рт.ст.	130,0 [120;140]
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [80;90]
ЧСС, уд./мин	67,0 [64;77]
Наличие АГ, абс. (%)	101 (96,2)
ОИМ в анамнезе, абс. (%)	25 (23,8)
Наличие СД, абс. (%)	14 (13,3)
Суточный диурез, мл	2150±785
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,9
Креатинин, мкмоль/л	91,5±18,3
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,5±22,4
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,9;6,0]
Натрий крови, ммоль/л	140,7±2,9
Калий крови, ммоль/л	4,1±0,4
КСВЭ, л/сут.	-1,93±2,5
КСВ, л/сут.	-2,2±1,42
Осм к, мосм/л	301,3±6,3
Осм м, мосм/л	608,6±174,7
ОХС, ммоль/л	5,1±1,3
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3;2,1]
ФВ ЛЖ, %	48,9±7,7
ООВ, л	46,9±6,7
ООЖ, л	36,9±5,1
Овнуж, л	24,8±3,1
Овнеж, л	12,2 [11,1;13,5]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КСВ — клиренс свободной мочи, КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, Овнеж — объем внеклеточной жидкости, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ООВ — общий объем воды, ООЖ — общий объем жидкости, Осм к — осмолярность крови, Осм м — осмолярность мочи, ОХС — общий холестерин, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

возраст исследуемых составил 57,9±8,6 лет. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) был выявлен у 72 больных, нестабильная стенокардия (НС) — у 33 исследуемых. ОКС диагностировали согласно общепринятым стандартам выявления ОИМ и НС.

Одними из основных критериев включения пациентов в исследование были наличие ОКС и возможность проведения коронароангиографии (КАГ) со стентированием коронарных артерий (КА). Критериями невключения являлись наличие в анамнезе хронической болезни почек, эндокринной патологии, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, мультифокальное атеросклеротическое повреждение коронарного русла. В связи с невключением пациентов с полисосудистым коронарным атеросклерозом, у всех больных включенных в исследование была выполнена полная реваскуляризация миокарда.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным пациентам проводили клинико-инструментальное обследование согласно протоколу, установленном дизайном исследования. При включении в исследование (до выполнения КАГ со стентированием КА) проводили сбор анамнеза относительно традиционных факторов риска, определяли стадию острой сердечной недостаточности (Killip T), в сыворотке крови определяли уровни креатинина и мочевины, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (таблица 1). Необходимо отметить, что снижение фракции выброса левого желудочка <50% имели 59 больных, остальные пациенты имели нормальные показатели сократительной функции миокарда. Традиционные факторы, свидетельствующие о наличии острого почечного повреждения, ни у одного пациента из включенных в исследование не зарегистрированы. Более того, выполнялся анализ концентрации натрия и калия в моче, натрий- и калий-уреза. На основании полученных данных рассчитывались клиренс свободной мочи (КСВ) и клиренс свободной мочи от электролитов (КСВЭ) по формулам (Popli S, et al. 2014; Bhasin V, Velez JC 2016):

$$КСВЭ = V_{\text{мочи}} \times \left(1 - \frac{Na_{\text{м}} + K_{\text{м}}}{Na_{\text{кр}}}\right),$$

где V — объем суточной мочи, Na м — натрий мочи, K м — калий мочи, Na кр — натрий крови,

$$КСВ = V_{\text{мочи}} \times \left(1 - \frac{Осм м}{Осм кр}\right),$$

где Осм м — осмолярность мочи, Осм кр — осмолярность крови.

Всем пациентам, включенным в исследование, до выполнения КАГ со стентированием КА проводилась биоимпедансометрия (“Диаманд”, Санкт-Петербург, 2014), с определением общего объема воды, общего объема жидкости, объема внутриклеточной жидкости (Овнуж), объема внеклеточной жидкости (Овнеж). В исследовании учитывались как самостоятельные значения данных показателей, так и отклонение от нормальных значений (Δ).

Спустя 6,2±0,2 мес. после КАГ со стентированием КА был произведен повторный контакт с пациентом с

целью определения конечных точек исследования. Установлено, что 4 пациента умерли, у 4 больных развился повторный ОИМ, у 14 — НС, у 3 — транзиторная ишемическая атака (ТИА), у 3 — мозговой инсульт (МИ), у 21 пациента зарегистрированы эпизоды нарушения ритма, 13 пациентам была проведена повторная реваскуляризация миокарда (РМ). На основании полученных сведений были определены комбинированные конечные точки исследования — смерть+РМ, ОИМ+НС+РМ.

Необходимо отметить, что со всеми пациентами, первично включенными в исследование, был установлен повторный контакт (отклик 100%).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и ошибки среднего, вычисление критерия достоверности Стьюдента (p), а также осуществлялся анализ

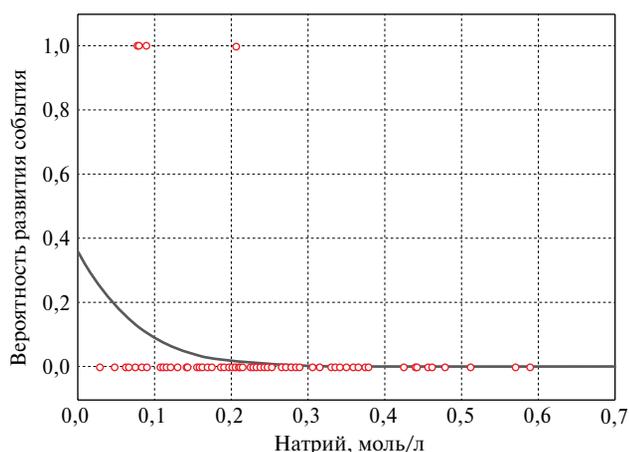


Рис. 1 Логистическая кривая риска смерти в зависимости от концентрации натрия в моче.

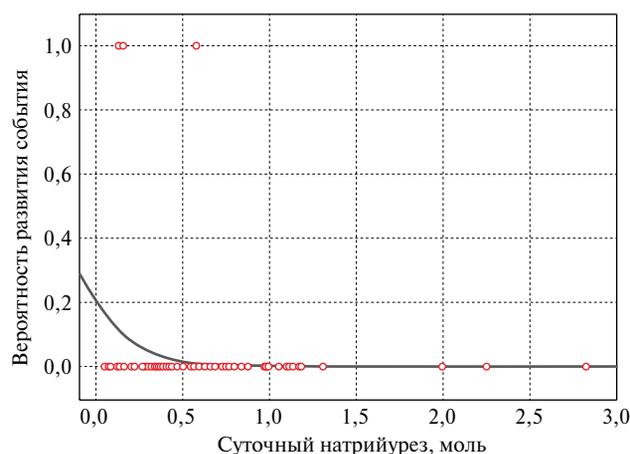


Рис. 2 Логистическая кривая риска смерти в зависимости от величины натрийуреза.

нелинейной оценки (логит-анализ), линейных связей (Спирмена — при распределении, отличном от нормального, Пирсона — при нормальном распределении признака). При регрессионном нелинейном анализе использовались критерии Constanta B0, (при отклонении полученного коэффициента от нуля (нулевой гипотезы), изучаемый предиктор считается значимым) и Estimate (коэффициент определения шанса развития изучаемого события при изменении значений независимой переменной на единицу). Использовался анализ выживаемости по Kaplan-Meier с подтверждением теста по оценке Gehan's Wilcoxon. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для оценки специфичности и чувствительности полученных данных был применен ROC-анализ, с определением коэффициента AUC (Area Under Curve — площадь под ROC кривой).

Результаты

Статистический анализ позволил установить, что концентрация натрия в моче и величина натрийуреза, установленные до КАГ со стентированием КА, влияют на риск смерти в позднем периоде после ОКС. Выявлено, что при снижении концентрации натрия в моче ($\chi^2=5,64$, $p=0,02$, Constanta B0 = -0,62, Estimate = -16,5) и величины натрийуреза ($\chi^2=4,1$, $p=0,044$, Constanta B0 = -1,38, Estimate = -5,2) риск смерти значительно возрастает (рисунки 1, 2).

Так, из представленного рисунка 1 видно, что концентрация натрия, равная 0,2 моль/л, является пороговой в отношении риска развития фатального события, т.е. уменьшение данного показателя характеризуется резким возрастанием изучаемого риска.

При изучении данного графика также можно определить величину натрийуреза, уменьшение которой является предиктором смерти в позднем периоде после ОКС — 0,5 моль. При проведении ROC-анализа величина AUC для суточного натрийуреза составила 0,71 (чувствительность — 68%, специфичность — 64%).

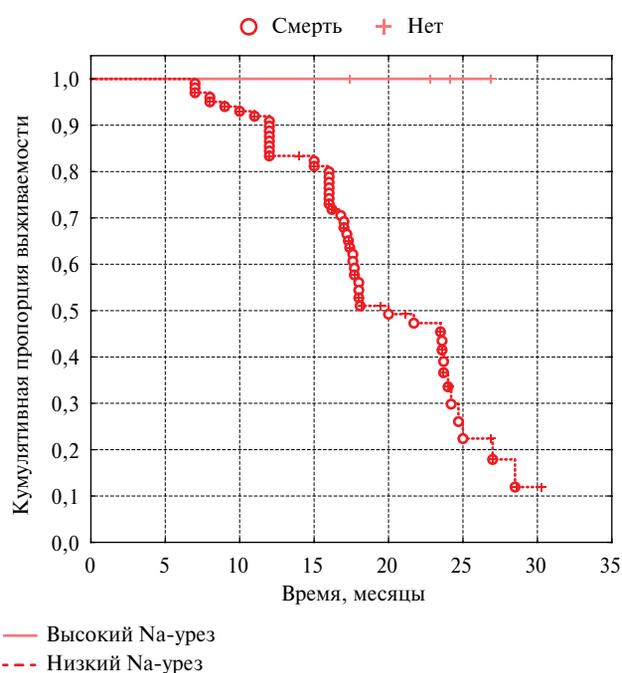


Рис. 3 Кумулятивная кривая выживаемости по сердечно-сосудистой смерти в течение 6 мес. после ОКС с учетом натрийуреза.

При изучении влияния на другие конечные точки исследования концентрации натрия в моче и суточного натрийуреза статистически достоверных данных получено не было ($p > 0,05$).

Применение анализа выживаемости по Kaplan-Meier позволило установить, что снижение величины натрийуреза менее медианных значений сопровождается повышением вероятности смерти с учетом длительности периода наблюдения (Gehan's Wilcoxon Test: WW = 173,00, Sum = 223900, Var = 8284,9, Test = 2,01, $p=0,04$) (рисунок 3).

Статистический анализ уровня калия в моче, определенного до РМ, также продемонстрировал прогностическую значимость в отношении сердечно-сосудистого риска (ССР). Так, уменьшение

Таблица 2

Стратификация риска развития комбинированных конечных точек исследования (смерть+PM — а, ОИМ+НС+PM — б) с учетом КСВ и ΔОвнуж

		ΔОвнуж, л (а)					ΔОвнуж, л (б)				
		2	1	-1	-2	-4	2	1	-1	-2	-4
КСВ, л/сут.	-8	8	12	38	52	74	6	18	45	57	74
	-6	7	10	30	46	65	5	16	34	40	52
	-4	6	8	26	42	60	4	12	30	38	41
	-2	4	6	22	38	58	3	10	25	32	39
	1	1	3	15	21	42	1	8	17	21	25

Примечание: КСВ — клиренс свободной мочи, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости.

концентрации калия в моче <0,5 моль/л сопровождается повышением риска смерти, при показателе 0,4 моль/л указанный риск составляет 5,0%, при 0,2 моль/л — 10,0%, 0,1 моль/л — 20,0% ($\chi^2=4,99$, $p=0,025$, Constanta B0 =-0,63, Estimate =-70,4). При проведении ROC-анализа оказалось, что величина AUC для калия в моче составляет 0,71 (специфичность теста — 68%, чувствительность — 65%).

Снижение величины калия в моче <0,06 моль/л служит ранним свидетельством повышения риска развития ОИМ в позднем периоде после ОКС, при концентрации калия в моче 0,04 моль/л вероятность ОИМ составляет 4,0%, 0,02 моль/л — 11,0% ($\chi^2=3,93$, $p=0,04$, Constanta B0 =-0,99, Estimate =-58,0). При проведении ROC-анализа величина AUC для калия в моче составила 0,69 (специфичность — 64%, чувствительность — 60%).

Из других показателей канальцевой функции и осмотических характеристик мочи, таких как КСВ и КСВЭ, статистически значимое влияние на риск развития ТИА в позднем периоде после ОКС было установлено только для КСВЭ. Установлено, что КСВЭ (-) 1 л/сут. ассоциирована с вероятностью ТИА, равной 2,8%, 1 л/сут. — 11,8%, 3 л/сут. — 43,4% ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$, Constanta B0 =-2,95, Estimate =-1,0) (AUC — 0,90, специфичность — 85%, чувствительность — 80%). Таким образом, задержка электролитов в организме с увеличением свободной воды является маркером неблагоприятного прогноза ССО.

При анализе взаимосвязей между параметрами водно-электролитного обмена и почечной дисфункции установлена большая частота снижения СКФ у пациентов с КСВ ≥0 л/сут. по сравнению с больными, имеющими меньшие значения ($\chi^2=5,39$, $p=0,02$).

Анализ показателей КСВ статистически значимых связей с изучаемыми конечными точками исследования не продемонстрировал ($p>0,05$). Однако установлено, что в условиях клеточной гипогидратации (ΔОвнуж) КСВ приобретает про-

Таблица 3

Стратификация риска развития ТИА (а), смерть+PM (б), ОИМ+НС+PM (в) в позднем периоде после ОКС с учетом показателей КСВЭ и ΔОвнуж

		ΔОвнуж, л (а)							ΔОвнуж, л (б)						
		8	6	4	2	0	-2	-4	8	6	4	2	0	-2	-4
КСВЭ, л/сут.	4	94	80	68	59	38	25	14	8	14	29	38	52	74	96
	2	85	63	50	42	30	22	10	7	12	23	30	47	68	92
	0	69	50	44	30	22	18	8	6	10	18	25	39	58	86
	-2	52	42	36	24	18	14	6	4	8	12	20	32	49	84
	-4	38	27	22	19	14	10	3	3	6	10	14	26	44	80
	-6	10	9	8	7	6	4	2	1	3	6	10	20	41	78

		ΔОвнуж, л (в)						
		4	8	6	4	2	0	-2
КСВЭ, л/сут.	4	8	6	4	2	0	-2	-4
	2	4	9	14	20	35	67	96
	0	4	7	9	12	27	58	92
	-2	3	6	7	10	20	48	86
	-4	3	5	6	9	17	43	80
	-6	2	4	5	7	13	38	75
	4	1	3	4	6	8	35	70

Примечание: КСВЭ — клиренс свободной мочи от электролитов, Овнуж — объем внутриклеточной жидкости.

гностическую значимость в установлении риска ССО после ОКС, таких как смерть+PM ($\chi^2=6,58$, $p=0,03$, Constanta B0 =-2,48, Estimate =-1,03/-0,25) и ОИМ+НС+PM ($\chi^2=5,34$, $p=0,04$, Constanta B0 =-1,63, Estimate =-0,88/-0,04). На основании полученных данных была составлена таблица стратификации риска ССО в позднем периоде после ОКС с учетом КСВ и ΔОвнуж (таблица 2).

При изучении комбинированного влияния КСВЭ и показателей водного баланса организма установлено, что при повышении КСВЭ и ΔОвнуж увеличивается риск развития ТИА ($\chi^2=7,53$, $p=0,02$, Constanta B0 =-3,34, Estimate =1,0/0,69) (AUC — 0,92, специфичность — 68%, чувствительность — 93%) и комбинированных конечных точек исследования: повышения КСВЭ и снижении ΔОвнуж риск смерть+PM ($\chi^2=5,19$, $p=0,04$, Constanta B0 =-1,74, Estimate =0,07/-1,04) (AUC — 0,66, специфичность — 65%, чувствительность — 60%), и ОИМ+НС+PM возрастает ($\chi^2=6,19$, $p=0,04$, Constanta B0 =-1,36, Estimate =0,11/-0,09) (AUC — 0,67, специфичность — 63%, чувствительность — 60%). Стратификация риска развития конечных точек исследования на основании КСВЭ и ΔОвнуж приведена в виде таблицы (таблица 3).

Прогностическая значимость факторов оценивалась с поправкой на возраст. Статистически значимых различий получено не было.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что при оценке индивидуального ССР у пациента с ОКС необходимым является учет клинического статуса пациента, включающий статус внутриклеточной гидратации и осмоллюморегуляции.

Обсуждение

Изучение особенностей водно-электролитного баланса организма крайне актуально, особенно у пациентов с ОКС в период острого нарушения нейрогуморального контроля. Повышение научного интереса к прогностической ценности электролитных нарушений в качестве маркера ССО объясняется противоречивостью данных при различных заболеваниях [5]. Известны рекомендации по снижению потребления поваренной соли с целью коррекции артериальной гипертензии и нивелирования декомпенсации хронической сердечной недостаточности [6]. Однако многими авторами подчеркивается наличие диапазона потребления натрия с пищей, при котором риск минимален, а превышение или, наоборот, снижение поступления хлорида натрия в организм приводит к значительному увеличению ССР [7]. Изучение влияния изменения уровня натрия в сыворотке крови на смертность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и у здоровых лиц также демонстрирует U-образную зависимость [8]. Анализ взаимосвязи натрийурии со смертностью не до конца изучен в популяции больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при ОКС. В 2019г были опубликованы результаты исследования, в котором авторы указывают на наличие корреляционной зависимости между повышением экскреции натрия с мочой и низким ССР в группе здоровых добровольцев [9]. Анализ данной литературы позволил предположить, что чрезмерное поступление натрия в организм стимулирует, прежде всего, вазоконстрикцию и аккумуляцию жидкости в тканях, а недостаточный уровень натрия — активацию нейрогуморальных систем, прежде всего, симпатoadреналовой, имеющих ключевое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Необходимо отметить крайне малое количество данных мировой литературы, посвященных изучению влияния поступления или выведения из организма натрия и калия на ССР в когорте пациентов с острым коронарным синдромом. Данные, продемонстрированные в настоящем исследовании, позволяют заключить, что нарушения выведения натрия и калия почками являются предикторами повышенного риска ССО в позднем периоде после ОКС со стентированием КА. Патологическим объяснением полученных сведений, вероятнее всего, можно считать нарушение работы почечного регуляторного контура, проявляющегося в дисфункции канальцевого аппарата. Подтверждением представленных суждений служат следующие данные. Средние значения осмолярности плазмы крови свидетельствуют о преобладающем количестве пациентов с гиперосмией на фоне отрицательных средних значений КСВ и КСВЭ. Таким образом, при нарушении канальцевого аппарата почек, почечный регуляторный контур не способен обеспечить опти-

мальный баланс гомеостаза. В то же время, повышение показателей КСВ и КСВЭ свидетельствует о выведении мочи гипоосмолярной, не влияющей на осмолярность плазмы, тем самым являющихся предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Вероятнее всего, нарушение канальцевого аппарата при ОКС со стентированием КА является следствием нескольких факторов — введением рентгенконтрастного вещества и некоторым снижением фракции выброса левого желудочка. При этом, важно отметить, что в исследовании не было зарегистрировано случаев острого почечного повреждения, выявляемого согласно стандартам. Таким образом, с помощью показателей электролитного остатка мочи можно выявить субклиническое повреждение канальцевого аппарата, которое является маркером развития ССО фатального и нефатального характера у пациентов с ОКС.

Определенный вклад в формирование данной клинической ситуации, заключающейся в наличии гиперосмолярности плазмы и задержке жидкости в организме (отрицательные значения КСВ и КСВЭ), возможно, вносит влияние вазопрессорного механизма в ответ на гиперосмию. Однако полученная статистически значимая зависимость по большей частоте снижения СКФ у пациентов с КСВ >0 л/сут. свидетельствует в пользу почечной дисфункции в формировании ССР. Таким образом, можно заключить, что, несмотря на преобладание у пациентов с ОКС реабсорбции свободной воды в почках, при наличии повреждения почечного регуляторного контура с формированием гипоосмолярной мочи и увеличением КСВ и КСВЭ, реализуется кардиоренальный синдром с повышением риска ССО в позднем периоде после ОКС.

Важно обратить внимание, что потенцирование риска ССО происходит при наличии клеточной гипогидратации. Данная связь реализуется, по видимому, за счет того, что при наличии сниженного Овнуж происходит повышение осмолярного давления плазмы. Ввиду наличия канальцевой дисфункции данный механизм является потенцирующим в реализации кардиоренального синдрома.

Данных, оценивающих предикторную роль изменения Овнуж в повышении риска ССО, достаточно мало. Kim E-J, et al. продемонстрировали, что на фоне увеличения Овнуж и уменьшения внутриклеточной риск ССО возрастает в группе пациентов, находящихся на гемодиализе [10]. Представленные сведения являются ярким примером нарушения гомеостаза при наличии крайнего проявления почечной дисфункции. Miller WL в обзоре, посвященном изменению баланса водных сред организма у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, отметил, что при наличии нарушения адекватной перфузии органов и тканей (периферическая вазоконстрикция, систолическая

дисфункция) происходит “стремление” повышения объема циркулирующей крови с повышением эффективного давления перфузии органов за счет многих факторов, в т.ч. посредством перехода внутриклеточного объема жидкости в сосудистое русло, что повышает риск ССО [11]. В связи с этим можно предположить, что в случае ОКС у части пациентов происходит уменьшение Овнуж по сравнению с нормальными величинами, а наличие канальцевой дисфункции потенцирует риск ССО в позднем периоде после ОКС.

Заключение

В результате исследования установлены маркеры развития фатальных и нефатальных ССО в позднем периоде после ОКС, к которым отно-

сятся: снижение концентрации натрия в моче $<0,2$ моль/л, калия в моче $<0,5$ моль/л, уменьшение КСВ и повышение КСВЭ с или без клеточной гипогидратации, с формированием стратификационных систем ССР. Установленные маркеры ССР могут дополнить существующие методы оценки у пациентов с ОКС. Представленные результаты исследования подчеркивают актуальность и значимость проведения дальнейшего научного поиска в определении предикторной значимости нарушения водно-электролитного баланса у пациентов с ОКС в риске ССО.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Golovinova EO, Batiushin MM, Levitskaya ES, et al. The prognostic value of renal dysfunction and imbalance of the body's aqueous media in patients with acute coronary pathology. *Nephrology*. 2017;21(1):39-45. (In Russ.) Головинова Е.О., Батюшин М.М., Левицкая Е.С. и др. Прогностическое значение дисфункции почек и дисбаланса водных сред организма у больных с острой коронарной патологией. *Нефрология*. 2017;21(1):39-45. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-1-39-45.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
3. Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):136-56. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.001.
4. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG, et al. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardiorenal continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):90-6. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. и др. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):90-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-90-96.
5. Kong YW, Baqar S, Jerums G, Ekinci EI. Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease — The Debate Continues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:164. doi:10.3389/fendo.2016.00164.
6. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013. 3;346:f1326. doi:10.1136/bmj.f1326.
7. O'Donnell M, Mentz A, Rangarajan S, et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2019. 364:l772. doi:10.1136/bmj.l772.
8. Ma Q-Q, Fan X-D, Li T, et al. Short- and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193857. doi:10.1371/journal.pone.0193857.
9. Welsh CE, Welsh P, Jhund P, et al. Urinary Sodium Excretion, Blood Pressure, and Risk of Future Cardiovascular Disease and Mortality in Subjects Without Prior Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2019;73(6):1202-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12726.
10. Kim E-J, Choi M-J, Lee J-H, et al. Extracellular Fluid/Intracellular Fluid Volume Ratio as a Novel Risk Indicator for All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170272. doi:10.1371/journal.pone.0170272.
11. Miller WL. Assessment and Management of Volume Overload and Congestion in Chronic Heart Failure: Can Measuring Blood Volume Provide New Insights. *Kidney Dis*. 2016;2:164-9. doi:10.1159/000450526.