



Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий

О.О. Шахматова[✉], А.Л. Комаров, Е.Н. Кривошеева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, В.А. Амелюшкина, Н.В. Гомыранова, Е.П. Панченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Значимость альбуминурии как маркера бремени атеросклероза, предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) практически не изучена.

Цель. Оценить распространенность, связь с бременем атеросклероза и прогностическую ценность альбуминурии в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и геморрагических осложнений у пациентов с МФА.

Материалы и методы. В пилотное исследование включались участники проспективного регистра РЕГАТА-1 (NCT04347200). Включены 74 пациента с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом, получающие ацетилсалициловую кислоту и ривароксабан 2,5 мг (75,7% – мужчины, медиана возраста – 67 [61–69] лет). Определались соотношение альбумин-креатинин в разовой утренней порции мочи, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), уровень фактора Виллебранда.

Результаты. Легкая альбуминурия (10–29 мг/г) выявлена у 45,9% пациентов, умеренная и выраженная (≥ 30 мг/г) – у 29,7%; рСКФ < 60 мл/мин – у 21,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) в соответствии с полными критериями KDIGO, учитывающими рСКФ и альбуминурию, – вдвое чаще (39,2%). Частота назначения нефропротективной терапии являлась недостаточной. Уровень альбуминурии не коррелировал с маркером эндотелиальной дисфункции фактора Виллебранда, однако связан с поражением 4–5 сосудистых бассейнов (ROC AUC 0,775; $p=0,011$). За 12 [8–18] мес зафиксировано 3 ССО и 11 кровотечений BARC 2–3. Ни альбуминурия, ни рСКФ не оказались предикторами ССО, кровотечений и суммы исходов. ХБП (KDIGO) также не ассоциировалась с геморрагическими осложнениями. У всех пациентов, перенесших ССО, имелась ХБП (KDIGO), связь сохранялась при многофакторном анализе методом множественной регрессии (β 0,097; $p=0,0420$), однако малое число конечных точек позволяет говорить лишь о гипотез-генерирующей тенденции. Имплементация ХБП (KDIGO) повысила ценность шкалы REACH в плане предсказания ССО.

Заключение. Альбуминурия широко распространена у пациентов с МФА и является маркером бремени атеросклероза. ХБП, диагностированная с учетом уровня альбуминурии, может использоваться в комплексной оценке риска ССО у данной категории пациентов.

Ключевые слова: альбуминурия, атеросклероз, ривароксабан, кровотечения, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, шкала, риск

Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Амелюшкина В.А., Гомыранова Н.В., Панченко Е.П. Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202434

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) в кардиологической практике чаще всего используют в узком смысле, понимая под ним только снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин. Однако согласно современной номенклатуре [1] критерием ХБП также является стойкое повреждение почек, проявляющееся альбуминурией более 30 мг/сут. Кардиологи редко определяют этот маркер; между тем показано, что умеренная (30–300 мг/сут, в старой номенклатуре «микроальбуминурия») и выраженная (>300 мг/сут) альбуминурия ассоциируются с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), периферического атеросклероза, аневризмы брюшной аорты (БА), прогрессирования аортального стеноза, а также с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБС или периферическим атеросклерозом, с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [2, 3].

Противоречивы доступные на сегодняшний день данные относительно возможности использования альбуминурии как маркера эндотелиальной дисфункции и бремени атеросклероза [4]. Практически отсутствуют данные о возможной связи альбуминурии с риском кровотечений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно лишь, что альбуминурия является фактором риска больших кровотечений в общей популяции независимо от значения рСКФ [5]. Наконец, неизученной остается роль альбуминурии у одной из самых тяжелых категорий кардиологических пациентов – страдающих мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Цель исследования – оценка распространенности альбуминурии у пациентов с МФА, ее связи с тяжестью заболевания, а также прогностической ценности данного маркера в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и геморрагических осложнений (ГО).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахматова Ольга Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. E-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Кривошеева Елена Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-1146-9974

[✉]Olga O. Shakhmatova. E-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Elena N. Krivosheeva. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease

Olga O. Shakhmatova[✉], Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva, Vera A. Amelyushkina, Nataliya V. Gomyranova, Elizaveta P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The role of albuminuria as a marker of the atherosclerosis burden and a predictor of prognosis in patients with polyvascular disease (PD) has been little studied.

Aim. To evaluate the prevalence, association with atherosclerosis burden, and prognostic value of albuminuria in relation to cardiovascular and bleeding complications in patients with PD.

Materials and methods. The data was obtained from the prospective registry REGATA-1 (NCT04347200). Seventy four patients (75.7% males, median age 67 [61–69] years) with PD (CAD and peripheral arterial disease) were enrolled. All patients received aspirin and rivaroxaban 2.5 mg. The albumin-creatinine ratio in a single morning urine sample, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and von Willebrand factor levels were determined.

Results. Mild albuminuria (10–29 mg/g) was detected in 45.9% of patients, moderate and severe (≥ 30 mg/g) – in 29.7%; eGFR <60 ml/min – in 21.7%, chronic kidney disease (CKD) according to the full KDIGO criteria (eGFR and/or albuminuria ≥ 30 mg/g) – twice as often (39.2%). The frequency of nephroprotective therapy prescription was insufficient. The level of albuminuria did not correlate with von Willebrand factor (endothelial dysfunction marker), but was associated with affecting of 4–5 vascular beds (ROC AUC 0.775; $p=0.011$). During the follow-up (12 [8–18] months) 3 patients developed MACE, 11 – BARC 2–3 bleedings. Neither albuminuria nor eGFR were predictors of MACE, bleeding, or net clinical benefit. CKD (KDIGO) was also not associated with bleedings. CKD (KDIGO) was independent predictor of MACE (in significant multiple regression model beta – coefficient for CKD was 0.097; $p=0.042$), however, the small number of end points allows us to speak only of a hypothesis-generating trend. The implementation of CKD (KDIGO) has increased the predictive value of the REACH score.

Conclusion. Albuminuria is highly prevalent in patients with PD. It is a marker of atherosclerosis burden. CKD, diagnosed taking into account the level of albuminuria, can be used in a comprehensive assessment of cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: albuminuria, atherosclerosis, rivaroxaban, bleeding, coronary heart disease, chronic kidney disease, scale, risk

For citation: Shakhmatova OO, Komarov AL, Krivosheeva EN, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Amelyushkina VA, Gomyranova NV, Panchenko EP. Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202434

Материалы и методы

В исследование в 2020–2021 гг. включались участники одноцентрового проспективного регистра REGATA-1 (NCT04347200) с ангиографически подтвержденной ИБС в сочетании с периферическим атеросклерозом (стеноз $\geq 50\%$ по крайней мере в одном сосудистом бассейне, кроме коронарного), получающие комбинированную анти тромботическую терапию ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг и ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки.

На этапе включения определялось соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, рСКФ (по формуле СКД-EPI), уровень фактора Виллебранда (ФВ). Концентрация альбумина в моче определялась методом иммуноферментного анализа (Micro-Albumin ELISA, ORGENTEC Diagnostika), креатинина – методом Яффе (ARCHITECT, Abbott), ФВ – иммунотурбидиметрическим методом (Liatest vWF, Diagnostica Stago).

Длительность проспективного наблюдения составляла не менее года. Конечными точками являлись:

1) комбинация неблагоприятных ССО (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, критическая ишемия или ампутация нижней конечности, острая ишемия почек или внутренних органов, ранее не планируемая реваскуляризация в любом сосудистом бассейне, протезирование аортального клапана в связи с прогрессированием аортального стеноза, протезирование БА в связи с прогрессированием аневризмы);

2) большое или клинически значимое кровотечение (BARC 2–5).

Статистическая обработка результатов проведения с помощью пакета программ MedCalc (версия 19.6.4). Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни, качественных – двусторонний точный критерий Фишера. Корреляция между уровнем альбуминурии, рСКФ и ФВ оценивалась методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Поиск отрезных точек осуществлялся с помощью анализа операционной кривой;

Информация об авторах / Information about the authors

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Амелюшкина Вера Алексеевна – врач лабораторной диагностики

Гомыранова Наталья Вячеславовна – зав. клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0003-4500-0904

Панченко Elizaveta Павловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Anatoly B. Dobrovolsky. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Elena V. Titaeva. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Vera A. Amelyushkina

Nataliya V. Gomyranova. ORCID: 0000-0003-4500-0904

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов**Table 1. Patient clinical profile**

Признак	Значение
Мужской пол, %	75,7
Возраст, медиана [ИР], годы	67 [61–72]
Факторы риска повышенной альбуминурии, %	
АГ	87,8
СД	31,1
ожирение	40,5
хроническая сердечная недостаточность	24,3
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, %	41,9
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	58,1
ИМ в анамнезе, %	54,1
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	10,8
Клинически значимый атеросклероз, %:	
в 2 сосудистых бассейнах	46,0
в 3 сосудистых бассейнах	45,9
в 4–5 бассейнах	8,1
рСКФ < 60 мл/мин (СКД-EPI), %	21,7
Число баллов по шкале REACH, медиана [ИР]	15 [13–17]
Прием препаратов с нефропротективным действием, %:	
ИАПФ	31,1
сартаны	32,4
сакубитрил/валсартан	5,4
ингибиторы SGLT2	10,8
спиронолактон/эплеренон	10,8
статины	100,0

Примечание. ИР – интерквартильный размах, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

за отрезную точку принималось значение с максимально близкими значениями чувствительности и специфичности. Для оценки прогностической роли нарушений почечной функции в развитии ССО выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии. В качестве референсного метода для оценки риска ССО использовалась шкала REACH [6], разработанная на близкой когорте пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации. Для сравнения методов прогнозирования ССО использовалась z-статистика в рамках ROC-анализа.

Результаты

В исследование включены 74 пациента (75,5% – мужчины, медиана возраста – 67 [61–72] лет). Исходная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Альбуминурия у включенных пациентов: распространенность, связь с другими маркерами эндотелиальной дисфункции и бременем атеросклероза

Распределение соотношения альбумин/креатинин в обследованной когорте представлено на **рис. 1**. Обращает на себя внимание высокая частота умеренной/выраженной альбуминурии, которая составляет 29,7%. При наличии сахарного диабета (СД) или хронической сердечной недостаточности частота выявления умеренной/выраженной

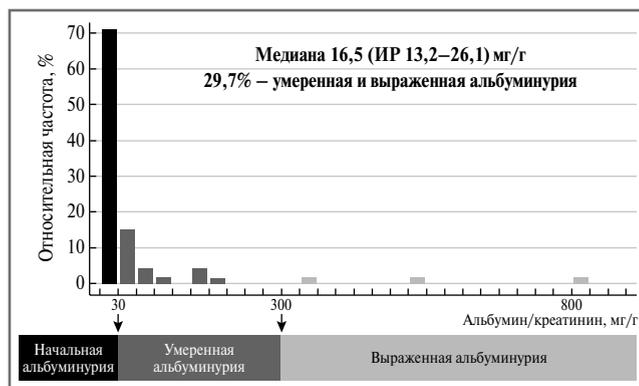


Рис. 1. Распределение соотношения альбумин/креатинин в утренней разовой порции мочи у обследованных пациентов.

Fig. 1. Albumin/creatinine ratio in morning urine portion in patients.

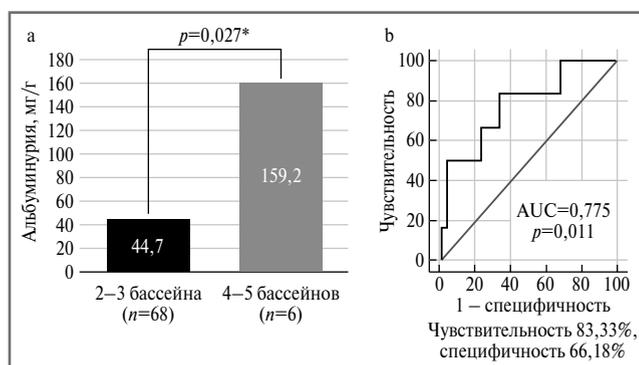


Рис. 2. Альбуминурия в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов: *a* – сравнение средних значений альбуминурии; *b* – операционная кривая, отражающая связь альбуминурии с поражением 4–5 сосудистых бассейнов.

Fig. 2. Albuminuria depending on the number of affected vascular basins: *a* – comparison of the average of albuminuria; *b* – operating curve, reflecting the relationship of albuminuria to damage of 4–5 vascular basins.

альбуминурии оказалась вдвое выше – 56,5 и 55,6% соответственно, а при их сочетании достигала 80%. У 45,9% пациентов выявлена «повышенная нормальная альбуминурия» (альбумин/креатинин 10–30 мг/г), которая также охарактеризована как фактор риска ССЗ [7].

ХБП в соответствии с номенклатурой KDIGO [8], которая включает в себя как снижение рСКФ менее 60 мл/мин, так и присутствие маркеров почечного повреждения, в том числе умеренной/выраженной альбуминурии, выявлена у 39,2% пациентов. Оценка уровня альбуминурии удвоила число пациентов с диагностированной ХБП – если учитывать только рСКФ, частота этой патологии составляла бы 21,7%.

Поскольку повышение альбуминурии рассматривается как потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции, мы оценили корреляцию между этим показателем и ФВ, который является общепринятым маркером состояния эндотелия. Вопреки ожиданиям, мы не получили данных о связи между этими показателями как в общей когорте ($r = -0,018$; $p = 0,89$), так и у пациентов без СД ($r = -0,04$, $p = 0,83$).

В то же время отмечалась обратная корреляция между ФВ и рСКФ: чем ниже оказывалась фильтрационная способность почек, тем выше ФВ ($r=-0,473, p=0,0005$).

Объектом исследования в данной работе стали пациенты с клинически значимым атеросклерозом в 2 и более сосудистых бассейнах. Однако количество вовлеченных бассейнов, отражающее общую тяжесть атеросклероза, у пациентов различалось: примерно у 1/2 в патологический процесс вовлечено ≥ 3 бассейнов, в 8,1% случаев – 4–5 бассейнов, включая БА. Мы предположили, что альбуминурия может отражать не только степень микрососудистого повреждения, но и распространенность поражения крупных артерий. Действительно, частота выявления умеренной/выраженной альбуминурии у пациентов с 2–3 пораженными бассейнами составила 26,5%, с 4–5 – 66,7% ($p=0,039$). Альбумин-креатининовое соотношение в подгруппе пациентов с 4–5 пораженными бассейнами оказалось достоверно выше (рис. 2, а). Альбуминурия обладает хорошей предсказательной силой в выявлении поражения 4–5 сосудистых бассейнов (рис. 2, б): площадь под ROC-кривой составила 0,775 ($p=0,011$); отрезная точка – 26,2 мг/г, т.е. практически соответствует критериям умеренной альбуминурии. Выявленная закономерность сохраняется и у пациентов без СД: ROC AUC 0,875 ($p<0,0001$).

Прогностическая значимость альбуминурии, рСКФ и ХБП по критериям KDIGO в развитии ССО и ГО

Наше исследование носило пилотный характер и не имело достаточной мощности для оценки риска прогноз-определяющих событий, поэтому приведенный ниже анализ отражает лишь общие тенденции, определяющие направление дальнейших исследований.

За период наблюдения (медиана 12 [8–18] мес) зарегистрировано 14 неблагоприятных событий: 3 ССО (госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, критическая ишемия нижней конечности и экстренное протезирование аортального клапана) и 11 кровотечений VARC 2–3 (в том числе 1 большое). Ни альбуминурия >30 мг/г, ни снижение рСКФ <60 мл/мин при раздельном анализе не влияли на риск развития ГО, ССО, а также суммы всех прогноз-определяющих событий.

ХБП, диагностированная по полным критериям KDIGO, имела место у всех (100%) пациентов, перенесших ССО, и у 36,6% пациентов без таковых ($p=0,056$). Выявленная тенденция подтверждена по данным множественного регрессионного анализа: ХБП (KDIGO) сохраняла свою значимость (β 0,242; $p=0,0424$) в модели, включающей пол, возраст, артериальную гипертензию (АГ), СД, ИМ и число пораженных сосудистых бассейнов. Поскольку зарегистрировано всего 3 ССО, говорить о достоверном влиянии ХБП (KDIGO) на эту конечную точку не вполне корректно. Согласно результатам сравнения площадей под ROC-кривыми ХБП (KDIGO) не уступала шкале REACH в предсказательной ценности относительно ССО (0,817 vs 0,859, z-статистика 0,61; $p=0,54$).

Достоверной связи ХБП (KDIGO) с риском кровотечений не выявлено: у перенесших ГО ($n=11$) частота ХБП (KDIGO) составила 27,3%, у пациентов без ГО – 41,3% ($p=0,74$).

Модификация шкалы REACH с включением в нее ХБП по полным критериям KDIGO

Для оценки числа баллов, которое целесообразно присваивать ХБП, мы сопоставили коэффициенты регрессии β для ХБП и другого оказавшегося значимым параметра, который входит в шкалу REACH, – числа по-

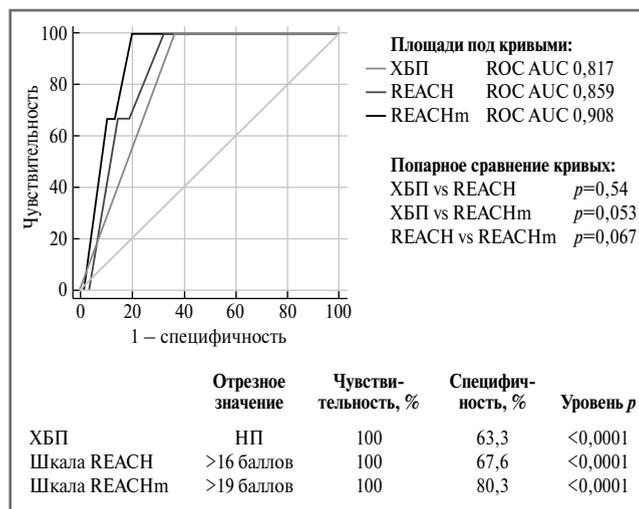


Рис. 3. Сравнение прогностической ценности ХБП, оригинальной шкалы REACH и модифицированной шкалы REACH (анализ операционных кривых) в отношении ССО.

Fig. 3. Comparison of the predictive value of chronic kidney disease, the original REACH scale, and the modified REACH scale (operational curve analysis) for cardiovascular disease.

раженных сосудистых бассейнов. Мы приняли решение присвоить ХБП 3 балла. Для модифицированной шкалы REACHm ROC-AUC составила 0,908 ($p<0,001$). При сравнении ROC-кривых отмечалась тенденция к преимуществу модифицированной шкалы в сравнении с оригинальной шкалой REACH (z-статистика 1,83; $p=0,067$) и в сравнении с ХБП (z-статистика 1,93; $p=0,053$), рис. 3.

Согласно данным однофакторной логистической регрессии число баллов по оригинальной шкале REACH не оказывало достоверного влияния на риск ССО (отношение шансов – ОШ 1,58, 95% доверительный интервал – ДИ 0,97–2,58; $p=0,0649$), в то время как модифицированная шкала демонстрирует достоверную связь с риском ССО (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,02–2,79; $p=0,0419$).

Анализ нефропротективной медикаментозной терапии и назначения лекарств, рекомендованных для снижения риска ССО у пациентов с уже развившейся ХБП

Статины получали все пациенты, а вот частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/АРАП представляется нам недостаточной, особенно у пациентов с факторами риска развития альбуминурии. Эти препараты не получали 30,8% пациентов с АГ, 12,3% – с сочетанием АГ и ожирения, 17,4% – с СД, 28,6% – с ХБП ≥ 3 стадии, 18,2% – с умеренной/выраженной альбуминурией. Ингибиторы SGLT2 не назначены 62,5% пациентам с СД и ХБП. Ингибиторы минералокортикоидных рецепторов не рекомендованы 62,5% пациентов с сочетанием АГ, ХБП I–III стадии и альбуминурии >30 мг/г, а также 62,5% пациентов с СД и умеренной/выраженной альбуминурией, в то время как они показаны таким пациентам с целью нефропротекции.

Обсуждение

Оценка состояния почек должна включать в себя определение как рСКФ, так уровня альбуминурии/протеинурии, отражающего почечное повреждение. Значимость этих показателей зависит от клинического контекста: для оценки фармакокинетики ряда препаратов и риска ГО достаточно

оценивать рСКФ, но для диагностики ХБП, прогнозирования ее течения, определения показаний к назначению нефропротективной терапии, а также для оценки сердечно-сосудистого риска ключевое значение имеют оба показателя. Наше исследование продемонстрировало высокую распространенность как начального повышения, так и умеренной/выраженной альбуминурии у пациентов с МФА. Учет уровня альбуминурии удвоил число пациентов с выявленной ХБП в сравнении с изолированной оценкой рСКФ. Распространенность ХБП в обследованной когорте составила 39,2%, что втрое превышает соответствующий показатель в популяции. Это связано с общими факторами риска атеросклероза и ХБП, а также с возможным прямым повреждающим действием ишемии почки: в нашей когорте у всех пациентов с гемодинамически значимым стенозом почечной артерии ($n=5$) выявлена ХБП.

Исходно в первичной документации ни у одного пациента не имелось информации об уровне альбуминурии. Между тем клинические рекомендации говорят о необходимости контроля этого параметра как у пациентов с ХБП, так и у тех, кто имеет факторы риска этого заболевания [9]. Кроме того, проведенный нами анализ продемонстрировал недостаточную частоту назначения нефропротективной терапии.

Нами показано, что альбуминурия может использоваться как лабораторный маркер бремени атеросклероза: уровень альбуминурии существенно выше у пациентов с поражением 4–5 бассейнов вне зависимости от сопутствующего СД. Доступные на сегодняшний день данные ассоциации между альбуминурией и наличием/выраженностью/распространенностью атеросклеротического процесса носят ограниченный характер. Показано, что у пациентов с альбуминурией выше вероятность выявления субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий [4]. Относительно следующего патогенетического этапа атерогенеза – формирования стенозирующего клинически значимого поражения – выявленные закономерности не так однозначны. В работе М. Li и соавт. [10] у пациентов с СД нарастание уровня альбуминурии в пределах начальной части нормального диапазона ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима–медиа и наличием в сонных артериях атеросклеротических бляшек, но не с развитием стенозирующего атеросклероза. В исследовании S. Choi и соавт. [4] у пациентов с СД альбуминурия ассоциировалась со снижением лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$, но не с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. У пациентов с ИБС альбуминурия ассоциируется с тяжестью поражения коронарного русла [11]. Насколько нам известно, связь между числом пораженных сосудистых бассейнов и альбуминурией у пациентов с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом продемонстрирована впервые в нашем исследовании.

К настоящему времени сформировано представление, что альбуминурия является лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции. Продemonстрирована связь выраженной альбуминурии с другими лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции (ФВ, фактор свертывания VIII, интерлейкины 2 и 6) [12], а также с пиковыми значениями постокклюзионной реактивной и термальной гиперемии [13]. В нашем исследовании мы не обнаружили корреляции между уровнем альбуминурии и уровнем ФВ, что, по-видимому, обусловлено низкой представленностью пациентов с выраженной альбуминурией (>300 мг/г).

Пациенты с МФА характеризуются высоким риском как тромбозов, так и кровотечений. Вторичный анализ регистра REACH показал [14], что у пациентов, имеющих по современному представлению показания к комбинированной терапии

ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном 2,5 мг, за 4 года частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составила 14,9% (в среднем 3,7% в год), серьезных кровотечений – 2,2% (0,55% в год). У близких по своим характеристикам пациентов, включенных в наше исследование, на двойной антитромботической терапии за год наблюдения не зарегистрировано ни одного эпизода смерти, инсульта или ИМ и лишь одно кровотечение соответствовало критериям серьезного. Таким образом, добавление ривароксабана существенно модифицирует вероятность развития ССО и, возможно, меняет вклад разных факторов в общую структуру резидуального риска, что дополнительно актуализирует наше исследование. Мы показали, что ХБП, определяемая в соответствии с полной номенклатурой, у таких пациентов может лучше предсказывать ССО, чем изолированный учет рСКФ. ХБП (KDIGO) оказалась более значимым фактором риска, чем мужской пол, возраст, АГ, СД, курение, ИМ в анамнезе. Близкие результаты получены в метаанализе К. Matsushita и соавт.: у пациентов без известных ССЗ и рСКФ, и альбуминурия, а в наибольшей степени их комбинация являлись независимыми предикторами ССО, превосходя в этом отношении подавляющее большинство классических факторов риска [15]. Прогностическая роль альбуминурии продемонстрирована для общей популяции, а также для пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [16], ИБС и инсультом. Насколько нам известно, прогностическая значимость альбуминурии у пациентов с МФА ранее не изучалась.

Оценка резидуального риска ССО у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза важна для дифференцированного отбора пациентов, которые нуждаются в интенсификации терапии. Используемые с этой целью шкалы риска, разработанные некоторое время назад, могут нуждаться в модификации и/или рекалибровке, особенно если исследуемая когорта отличается от дериивационной. Наша когорта имеет ряд особенностей: она сугубо российская, госпитальная, все пациенты страдают МФА, получают статины и двойную антитромботическую терапию, многие – иные группы современных препаратов, влияющих на прогноз. Шкала REACH, разработанная 11 лет назад, вполне может утратить свою предсказательную ценность для подобной когорты. Наше пилотное исследование показало одно из возможных направлений оптимизации этой шкалы – включение в нее дополнительного фактора риска, такого как ХБП (KDIGO).

Наименее изученной проблемой остается потенциальная связь между альбуминурией и риском ГО у пациентов с ССЗ. Отсутствие публикаций, посвященных этой проблеме, может обуславливаться как истинной неизученностью вопроса, так и системной ошибкой отказа от публикации негативных результатов исследований. Возможным механизмом связи альбуминурии и ГО может являться то обстоятельство, что альбуминурия отражает микрососудистое поражение, зачастую носящее генерализованный характер. Для головного мозга болезнь малых сосудов является доказанным фактором риска геморрагического инсульта. Согласно исследованию К. Такаки и соавт. альбуминурия связана с болезнью малых сосудов головного мозга [17]. В нашем исследовании не показано, что повышение альбуминурии ассоциируется с увеличением риска кровотечений. Помимо истинного отсутствия связи это может объясняться малым объемом выборки, что повышает вероятность ошибки, а также особенностями отбора пациентов с исключением больных с высоким риском ГО. Следует отметить, что такой общепринятый предиктор кровотечений, как рСКФ, в данном исследовании также не имел прогностической значимости в отношении ГО.

Заключение

Пациенты с МФА характеризуются высокой распространенностью ХБП, частота выявления которой удваивается при использовании полных критериев этого заболевания с учетом уровня альбуминурии. Принимая во внимание частично обратимый характер ХБП при условии коррекции факторов риска и назначения нефропротективной терапии, мы считаем, что своевременная и полная диагностика этого заболевания имеет принципиальное значение.

Альбуминурия является доступным в рутинной практике маркером, повышение которого ассоциируется с распространенностью клинически значимого атеросклероза. ХБП, диагностированная с учетом уровня альбуминурии, может использоваться в комплексной оценке резидуального риска ССО у данной категории пациентов, в том числе путем включения в шкалы риска. Наше исследование не продемонстрировало связи между уровнем альбуминурии и риском ГО. Однако, на наш взгляд, для полноценной проверки концепции о возможной связи альбуминурии с риском кровотечений требуются дальнейшие исследования с увеличением их мощности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АРАП – антагонист рецепторов ангиотензина II
БА – брюшная аорта
ГО – геморрагические осложнения
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
МФА – мультифокальный атеросклероз

ОШ – отношение шансов
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ФВ – фактор Виллебранда
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- Strain WD, Elyas S, Wedge N, et al. Evaluation of microalbuminuria as a prognostic indicator after a TIA or minor stroke in an outpatient setting: the prognostic role of microalbuminuria in TIA evolution (ProMOTe) study. *BMJ Open.* 2021;11(9):e043253. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043253
- Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, et al. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2018;279:107-113. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.043
- Choi SW, Yun WJ, Kim HY, et al. Association between albuminuria, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(2):111-8. DOI:10.1159/000313594
- Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2825-32. DOI:10.1681/ASN.2015050535
- Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.014
- Wang J, Wang Y, Li Y, et al. High Normal Urinary Albumin-Creatinine Ratio Is Associated With Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, HTN With T2DM, Dyslipidemia, and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population: A Report from the REACTION Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:864562. DOI:10.3389/fendo.2022.864562
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008
- Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Ссылка активна на 18.01.2023 [Khronicheskaia bolezn' pochek (KhBP). Klinicheskie rekomendatsii 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Accessed: 18.01.2023 (in Russian)].
- Li MF, Tu YF, Li LX, et al. Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:110. DOI:10.1186/1475-2840-12-110
- Kumar Jha P, Ete T, Malviya A, et al. Microalbuminuria: Correlation With Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetics. *J Clin Med Res.* 2017;9(10):838-43. DOI:10.14740/jocmr2785w
- Huang MJ, Wei RB, Zhao J, et al. Albuminuria and Endothelial Dysfunction in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Med Sci Monit.* 2017;23:4447-53. DOI:10.12659/msm.903660
- Seliger SL, Salimi S, Pierre V, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):82. DOI:10.1186/s12882-016-0303-x
- Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.046
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-25. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00040-6
- Shin JI, Grams ME, Coresh J, et al. Proteinuria and Risk of Lower-Extremity Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Diabetes Care.* 2019;42(9):e146-7. DOI:10.2337/dc19-0764
- Tanaka K, Miwa K, Takagi M, et al. Increased Cerebral Small Vessel Disease Burden With Renal Dysfunction and Albuminuria in Patients Taking Antithrombotic Agents: The Bleeding With Antithrombotic Therapy 2. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e024749. DOI:10.1161/JAHA.121.024749



Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2023