

Осложнения рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета Ю.В.СТРУК, Л.В.КОЗЛОВА, О.А.ЯКУШЕВА

Complication of endovascular X-ray examination in patients with coronary heart disease with diabetes mellitus and their ways of correction

Yu.V.STRUK, L.V.KOZLOVA, O.A.YAKUSHEVA

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко
Воронежская областная клиническая больница № 1

Проведение рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета связано с риском развития осложнений, в том числе нефропатии, индуцируемой введением контрастных веществ (КИН). Установлена частота развития КИН у больных с ИБС и сахарным диабетом второго типа после проведения коронарографии. КИН чаще развивалась в группе больных СД второго типа по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена. Обсуждены меры профилактики, снижающие риск развития КИН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, коронароангиография, контраст-индуцируемая нефропатия

Complication of endovascular X-ray examination in patients with coronary heart disease in diabetes mellitus is associated with the risk of nephropathy induced by the introduction of contrast agents (CIN). The frequency of development of CIN in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 after coronary angiography. KIN more likely to develop in patients with type 2 diabetes compared with patients without glucose metabolism. Discussed prevention measures that reduce the risk of developing CIN.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, coronary angiography, contrast-induced nephropathy

Одним из медицинских аспектов старения населения является увеличение числа больных с сочетанной патологией. К наиболее распространённым в популяции заболеваниям относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД); их сочетание – нередкая неблагоприятная клиническая ситуация, причём это неблагоприятие обусловлено не простым арифметическим сложением двух нозологий, а их взаимоотношением.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой для здравоохранения большинства стран мира, несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических больных. До 85-90% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ишемическую болезнь сердца и ишемический инсульт. ИБС называется поражение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровотока. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий выявляется примерно у 95% больных ИБС (гемодинамически значимым считается уменьшение внутреннего просвета артерий на 50-75%). Селективная коронарная ангиография (КАГ) до настоящего времени считается единственным надёжным методом изучения анатомии коронарного русла, количественной оценки коронарных стенозов, а также результатов реваскуляризации миокарда. Проведение КАГ связано с быстрым (болусным) введением в сосу-

дистое русло значимых объёмов контрастного вещества (КВ), которое влияет на физико-химические свойства плазмы. Осмолярность плазмы возрастает. Это отражается на функции почек и после введения КВ нередко возникает преходящая острая почечная дисфункция, которую называют контраст-индуцированной нефропатией (КИН) [1]. Различают высоко-, низко- и изоосмолярные контрастные препараты. Основа современных рентгенконтрастных средств – трийодзамещенное бензолное кольцо, где йод поглощает рентгеновские лучи, распознает контрастные свойства препаратов, а органическая часть молекулы выполняет функцию носителя йода и определяет физико-химические свойства растворов (органоспецифичность, растворимость, вязкость, осмолярность). Современные рентгенконтрастные средства подразделяются на ионные и неионные, а по структуре органической части молекулы – на мономерные и димерные [2].

Оптимальное рентгеноконтрастное средство должно максимально поглощать рентгеновское излучение, обладать физиологической осмолярностью и вязкостью, минимально влиять на капиллярный кровоток, электрофизиологические процессы и эндотелиальную функцию. Ранее, в основном использовались высокоосмолярные или ионные мономерные контрастные препараты с осмолярностью в пределах от 1000 до 2000 мОсм/кг (иоталамат, диатризоат, метризоат). При вну-

трисосудистом введении гиперосмолярных растворов происходило перераспределение внеклеточной жидкости в сосудистое русло. Увеличение венозного возврата к сердцу повышало ударный и минутный сердечный выброс, а увеличение объема крови в артериальной системе приводило к рефлекторному снижению тонуса артериального сосудистого русла (к гиперемии кожных покровов, гипотензии, нарушениям ритма сердца).

До настоящего времени широко используются неионные низкоосмолярные мономерные препараты с осмолярностью в пределах от 500 до 1000 мОсм/кг (иогексол, иоверсол, иопромид). На современном этапе выполнения диагностических процедур, связанных с применением РКС, особое значение приобретают новейшие неионные изоосмолярные контрастные препараты (йодиксанол). Они имеют осмолярность в диапазоне от 290 до 300 мОсм/кг, как и нормальная плазма крови, но не предпочтительны из-за повышенной вязкости (повышается сопротивление в сосудах тока крови и замедляется кровоток в капиллярном русле, вплоть до возникновения тканевой гипоксии). Клинические исследования демонстрируют достоверное снижение риска развития КИН при применении низкоосмолярных контрастных препаратов по сравнению с высокоосмолярными у лиц с изолированной почечной патологией или в сочетании с СД. КИН определяется при фиксировании подъёма уровня креатинина сыворотки более чем на 25% от первоначального уровня или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), возникающего в течение 48–72 часов после проведения процедуры с контрастом в отсутствие альтернативных причин. КИН значительно чаще развивается при имеющейся почечной дисфункции. Например, при нормальном исходном уровне креатинина значимого снижения функции почек после введения КВ не происходит. При повышении уровня сывороточного креатинина от 1,5 до 4,0 ммоль/л (132–352 мкмоль/л) частота КИН составляет 4–11%. При более высоком исходном уровне креатинина нефропатия развивается более чем в 50% случаев. Риск развития КИН значительно увеличивается при почечной недостаточности, наличии таких факторов риска, как СД, гиповолемия, выраженная сердечная недостаточность, анемия, применение большого объёма контрастного вещества. Острая почечная дисфункция проявляется в течение 12–24 часов после контрастного исследования. В подавляющем большинстве случаев олигурия не развивается, почечная дисфункция носит преходящий характер, нормализация происходит в течение 3–5 суток. Однако у определённого числа больных иногда возникает необходимость в аппаратных методах заместительной функции почек. КИН определяет увеличение времени госпитализации, необходимость проведения гемодиализа в случае развития ОПН, прогрессирование кардиальной патологии, высокую смертность в период пребывания в стационаре и после выписки. КИН с исходом в хроническую почечную недостаточность чаще всего возникает у боль-

ных с исходно нарушенной функцией почек, особенно часто при СД. Острая почечная недостаточность в ответ на введение КВ развивается из-за ишемического повреждения за счёт снижения почечного кровотока вследствие спазма приводящих артериол почечного клубочка, угнетения функции эндотелиальных клеток, деформации эритроцитов. Определённую роль играет также токсическое повреждение канальцевого эпителия и ускорение апоптоза, интратубулярная обструкция и иммунологические повреждения [5-7, 12].

Материалы и методы

Для выявления КИН при проведении коронароангиографии проведен ретроспективный анализ данных 100 пациентов с СД 2 типа, подвергшихся данной процедуре в период с 2005 по 2009 годы. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее клинические анализы крови, мочи; биохимический анализ крови; коагулограмму; ЭКГ, Эхо-КГ. Для расчёта скорости клубочковой фильтрации использовалось уравнение, полученное в исследовании MDRD. Селективная коронарография проводилась на ангиокардиографических установках фирмы «Philips» (Голландия), позволяющих автоматически проводить ангиометрические, морфометрические расчеты. Для катетеризации аорты использовали методику Judkins с введением катетера трансфеморальным доступом по методу Seldinger. Для контрастирования полостей сердца и магистральных сосудов использовалось неионное низкоосмолярное контрастное вещество «Омнипак – 300» (Iohexol). Гемодинамически значимыми считали сужение коронарной артерии более 50%. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Согласно полученным данным, в группе обследованных пациентов выявлено повышение концентрации ТГ, ОХС, причем у больных с СД типа 2 это повышение было более выражено. Анализ параметров коагулограммы позволил выявить признаки повышения активности внутреннего пути свёртывания крови. АЧТВ у пациентов с СД было короче, чем у пациентов без СД. Полученные данные, а также увеличение уровня фибриногена у обследованных пациентов подтверждают наличие гиперреологического синдрома, которому свойственны выраженные нарушения свёртывающей и противосвёртывающей систем, повышение вязкости крови. В группе пациентов с СД чаще отмечен инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, множественное поражение коронарных сосудов. У этих пациентов был выше уровень протеинурии, что указывает на нарушенную функцию почек и повышает риск развития КИН. Они чаще получали диуретики и препараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Их комбинированное применение ведёт к

гипотензии и дегидратации, способствует снижению преренальной перфузии почек, увеличивая тем самым ишемическое повреждение контрастными средствами.

КИН среди обследованных больных была выявлена в 34% (51 из 150) случаев и чаще развивалась в группе больных СД 2 типа по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена. Следовательно, СД выступает в качестве фактора риска развития КИН. Повышенный риск развития КИН у пациентов с СД обусловлен уменьшением почечного кровотока и, как следствие, развитием гипоксии почечной ткани в сочетании с нефротоксическим воздействием контраста. Таким образом, у больных с СД 2 типа можно прогнозировать многофакторный характер развития.

Анализируя литературные данные, мероприятия по профилактике КИН могут быть следующими.

У больных с сахарным диабетом и с исходной почечной дисфункцией, принимающих метформин, существует высокий риск развития лактатацидоза при продолжении приёма препарата на фоне острой почечной недостаточности. Поэтому необходимо отменить метформин за 48 часов до и в течение 48 часов после исследования с контрастными средствами.

Гидратация рассматривается как общепринятая мера профилактики КИН [8]. Однако оптимальный способ введения жидкостей и дозировки окончательно не установлены. Есть данные о том, что внутривенное введение физиологического раствора более эффективно предотвращает КИН, чем пероральной приём жидкости. Дегидратация, которая может быть обусловлена декомпенсацией СД, а также приёмом диуретиков до и после проведения КАГ, активирует ренин-ангиотен-

зин-альдостероновую систему, увеличивает концентрацию контрастного препарата в почечных канальцах, что усугубляет его нефротоксическое действие.

N-ацетилцистеин (АЦЦ), обладая антиоксидантным и сосудорасширяющим действием, уменьшает риск развития КИН. Этот препарат за счёт SH-групп способствует превращению NO в S-нитрозотол соединения, характеризующееся выраженным активирующим влиянием на гуанилатциклазу. Предполагается, что позитивное влияние ацетилцистеина на тонус сосудов почек связано с NO-эргическим действием препарата. Кроме того, не исключается возможность изменения вазорегуляторного баланса в почках, вызванного ацетилцистеином, за счёт его угнетающего влияния на АПФ. Существует также точка зрения, согласно которой профилактический эффект ацетилцистеина может быть связан не только с влиянием на тонус сосудов почек, но и выраженным действием на свободные радикалы, образующихся при нефропатии [8, 10, 11]. Есть данные о том, что высокие дозы АЦЦ значительно более эффективны. В клинических исследованиях с приёмом АЦЦ (>4000 мг в сутки) было отмечено значимое уменьшение частоты КИН. Аскорбиновая кислота, ввиду ее антиоксидантного действия, также была изучена в качестве средства профилактики КИН.

В проведенном рандомизированном исследовании с участием пациентов с нетяжелой почечной недостаточностью, направленных на катетеризацию сердца, отмечено снижение частоты КИН у тех, кто получал аскорбиновую кислоту (5 г) до и после процедуры. Частота КИН в данной группе составила 9%, а в группе плацебо – 20% [13].

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (M±m, %)

Показатель	Пациенты с СД 2 типа (n=100)	Пациенты без СД (n=50)
Возраст, годы	55,7±0,6	56,3±0,7
Пол (М/Ж), %	68/31	74/26
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	95,1±3,2	90,1±2,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,8±1,9	82,5±2,1
Холестерин, ммоль/л	5,6±0,2	5,2±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,2	1,6±0,4
Фибриноген, мг/дл	533,2±15,1*	478,4±21,3
АЧТВ	28,9±3,6	33,9±4,2
Гемоглобин, г/л	136,3±1,4	137,5±2,4
Фракция выброса левого желудочка, %	52,4±1,4	56,5±0,9
НК (НУНА III-IV), %	14,4	15
Гипертрофия ЛЖ, %	55	59
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	41,4**	12
Протеинурия, г/л	0,085±0,032*	0,006±0,040
Прием ИАПФ, %	40,2**	10
Прием диуретиков, %	23,2**	10
Множественное поражение коронарных сосудов, %	65,6**	37,2
УЗДС, %	54	42

Примечание: *p<0,05; ** p<0,01.

Предложены некоторые другие превентивные меры развития КИН, однако доказательных данных их эффективности не получено. Анализ исследований показал, что антагонисты аденозиновых рецепторов (теофиллин и аминофиллин) снижают риск КИН по сравнению с плацебо. Предполагается, что аденозин увеличивает отрицательный эффект контрастных средств на региональный кровоток в почках. Контрастный препарат внутри канальцев активирует обратную канальцево-клубочковую связь и увеличивает почечную концентрацию аденозина в результате повышенного гидролиза аденозинтрифосфата. Однако, данные трудно однозначно интерпретировать из-за того, что ни один из препаратов не показал клинически значимую эффективность в предотвращении КИН [3, 4].

Стимуляция диуреза фуросемидом, маннитолом, допамином или их комбинациями не влияла на частоту КИН или повышала ее по сравнению со стандартной гидратацией. Вазодилататоры, такие как допамин, фенолдопам, предсердный натриуретический фактор, антагонисты кальция и простагландины не доказали преимуществ над гидратационной терапией.

Положительного влияния гемодиализа в предотвращении КИН не выявлено. Гемофильтрация, проведенная до и после рентгеноконтрастного исследования, была эффективной по сравнению с гидратацией у больных с хронической почечной недостаточностью (частота КИН 5% в группе гемофильтрации и 50% в группе стандартной гидратационной терапии). Окончательно судить об эффективности гемофильтрации рано, т. к. процедура влияет на концентрацию креатинина плазмы и, соответственно, трудно оценить ее влияние на нефропатию. С учетом значительных затрат, связанных с ее проведением, гемофильтрация не может применяться повсеместно, а только у самых тяжелых пациентов [14]. Тип рентгеноконтрастного вещества может влиять на почечную функцию. Учитывая данные сравнения высокоосмолярных КВ с низкоосмолярными, при применении последних риск КИН снижается [9].

Вывод

Комплексное решение проблемы лечения больных с сердечно-сосудистой патологией должно учитывать факторы риска при сахарном диабете, что позволяет повысить качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

Информация об авторах

1. Струк Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail ustruk@mail.ru

Список литературы

1. Кармазановский Г.Г., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Современные рентгеноконтрастные вещества и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? Медицинская визуализация 2007; 1:135-144.
2. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2004;2:38.
3. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2005;165(10):1087-93.
4. Erley C.M., Duda S.H., Rehfuss D. et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. Nephrol. Dial. Transplant. 1999;14(5):1146-9.
5. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A. et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. Radiology 2005;235:843.
6. Heyman S.N., Reichman J., Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Invest. Radio 1999; 34:68-91.
7. Katholi R.E., Woods W.T. Jr., Taylor G.L. et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. Am. J. Kidney Dis. 1998;32:64-71.
8. Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. J. Am. Soc. Nephrol. 2004;15:761-9.
9. Liss P. et al. Renal failure in 57925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low osmolar contrast media. Kidney Int. 2006; 70(10):1811-1817.
10. Marenzi G., Assanelli E., M.D., Marana I., et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced nephropathy in primary angioplasty. N. Engl. J. Med. 2006;354:2773-82.
11. Pannu N., Manns B., Lee H., Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. Kidney Int., 2004; 65:1366-74.
12. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney Int. 2005; 68:14.
13. Spargias K., Alexopoulos E., Kyrzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Circulation, 2004;110(18):2837-42
14. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. Am. J. Med. 2006; 119:155.

Поступила: 10.06.2010 г.

2. Козлова Лидия Владимировна – врач отделения эндокринологии Воронежской областной клинической больницы №1; e-mail: lvkozlova@mail.ru
3. Якушева Ольга Алексеевна – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; e-mail ustruk@mail.ru