

Факторы риска развития и пути профилактики контрастиндуцированной нефропатии при проведении коронарной ангиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Н.В. Зайцева¹, М.Ш. Шамхалова¹, М.В. Шестакова¹, А.Д. Деев³
С.Т. Мацкеплишвили², Э.Ф. Тугеева², Ю.И. Бузиашвили²

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

²Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

³Государственный научный центр профилактической медицины, Москва

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) стала важной клинической проблемой, растущей параллельно с широким распространением диагностических и лечебных процедур у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) с использованием контрастных средств, ввиду основного пути их элиминации через почки. Клинически значимые повреждения определяются при фиксировании уровня креатинина сыворотки более чем на 25% или на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) от базового уровня в течение 48 часов после проведения процедуры в отсутствии других альтернативных причин. КИН стала третьей по частоте причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у госпитализированных пациентов. Она ассоциируется с длительной госпитализацией, необходимостью проведения диализа в случае развития ОПН, прогрессированием кардиальной патологии, высокой смертностью в период госпитализации и после выписки из стационара. СД – критический фактор риска ухудшения почечной функции после проведения контрастных процедур. Другие факторы риска вариационно с ним сочетаются, усугубляя ситуацию. Распространенность КИН в общей популяции

не превышает 2%. В группах высокого риска (пациенты пожилого возраста с сахарным диабетом, предшествующей почечной патологией, анемией, сердечной недостаточностью) распространенность КИН достигает 30%. Вероятность развития КИН остается значительной, несмотря на использование низкотоксичных агентов и достаточной гидратации в группах высокого риска. У больных СД даже в этом случае осложнения развиваются в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета. Необходимость проведения этих процедур у больных СД 2 обусловлена высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), эталонным методом своевременной диагностики которой является коронарная ангиография (КАГ). Существующие рекомендации по применению контрастных препаратов (European Society of Urogenital Radiology Guidelines on Contrast Media Version 5.0, 2006; American College of Radiology. Manual on Contrast Media, version 5.0, 2005) носят общий характер. Актуально определение маркеров риска развития КИН, а также разработка эффективных мер профилактики почечной дисфункции при проведении контрастных процедур у больных СД 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (M±m, %)		
Показатель	Пациенты с СД 2 (n=151)	Пациенты без СД (n=50)
Возраст, годы	57,7±0,8	58,4±1,3
Пол (М/Ж), %	76/23	80/20
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	91,1±2,0	90,1±3,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,8±1,7	81,7±3,1
Холестерин, ммоль/л	5,6±0,1	5,2±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,2	1,6±0,3
Фибриноген, мг/дл	542,2±17,2*	476,5±29,3
Гемоглобин, г/л	137,2±1,3	138,7±2,4
Объем контраста, мл	220,6±7,3	213,1±13,2
Фракция выброса левого желудочка, %	51,8±1,3	53,5±0,9
НК (НУНА III–IV), %	16,6	16
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов, %	52	40,8
Гипертрофия ЛЖ, %	57	62
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	44,4***	12
Стеноз почечных артерий (ангиография), %	33,9	30,8
Протеинурия, г/л	0,097±0,022*	0,006±0,040
Прием ИАПФ, %	41,1***	10
Прием диуретиков, %	27,2**	10
Множественное поражение коронарных сосудов, %	66,9***	37,2
ТЛБА со стентированием, %	27,5	30,2
АКШ, %	19,3	27,9

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Объем и методы исследования

Для оценки частоты КИН и определения факторов риска ее развития при проведении КАГ был проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента с СД 2 и 50 пациентов без диабета, подвергшихся данной процедуре в период между 2000 и 2007 годами в консультативно-диагностическом отделении Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателям липидного обмена, уровню гемоглобина крови, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), частоте гипертрофии ЛЖ, гемодинамически значимого стеноза (>50%) почечных артерий по данным ангиографии, НК (III–IV классы по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – НУНА), объему введенного контраста, характеру интервенционной терапии. В группе пациентов с СД 2 чаще отмечен инфаркт миокарда в анамнезе, а также множественное поражение коронарных сосудов, определенное как гемодинамически значимый стеноз 2 и более коронарных сосудов. У этих пациентов был несколько выше уровень фибриногена, протеинурии. Они значимо чаще получали препараты группы ингибиторов АПФ (ИАПФ) и диуретики.

Частота КИН во всей популяции госпитализированных больных составила 34,3% (69 из 201). При сопоставимом уровне почечной функции до проведения коронарографии

КИН значительно чаще развивалась в группе больных СД 2 по сравнению с пациентами без СД (40,4% и 16% соответственно, $p<0,002$). Полученные данные подтверждают роль СД как фактора риска развития КИН. Повышенный риск развития КИН при нарушении углеводного обмена тесно сопряжен с его основными патогенетическими механизмами – развитием ишемического поражения почечной ткани (вследствие снижения почечного кровотока) и прямого нефротоксического воздействия при введении контраста. СД, как правило, сочетается с сопутствующей патологией, отмеченной как независимые факторы риска КИН, что представляется особенно опасным. В исследовании больные СД 2 имели профиль сопутствующей патологии, близкий к контрольной группе, что свидетельствует в пользу самостоятельного вклада диабета в развитие КИН.

В нашей работе большинству пациентов обеих групп (67,2%) проводилась ангиография почечных артерий, но значимых различий в частоте стеноза не было определено. В группе больных СД 2 статистически значимо чаще определялось множественное поражение коронарных сосудов, чем у лиц без диабета. Выраженное поражение коронарных сосудов у больных СД 2 ассоциировалось с данными о более частом инфаркте миокарда в анамнезе, чем у пациентов контрольной группы.

Пациенты с СД 2 достоверно чаще получали ИАПФ. Препараты этой группы рассматриваются как препараты выбора для лечения артериальной гипертензии у больных СД, что, вероятно, и определяло их применение. Высокая частота использования ИАПФ у больных СД 2 в нашем исследовании может отражать выраженность кардиальной и почечной патологии, определившей их применение, а не реальный патогенетический вклад этих препаратов в развитие КИН. Прием диуретиков значимо чаще назначаемых в группе больных СД 2, в сравнении с пациентами без СД, также имел показания в связи с кардиальной и почечной патологией. Роль дегидратации в развитии КИН определена и отнесена к разряду факторов риска, а гидратация является первостепенной в комплексе профилактических мер. Представляется целесообразным, по возможности, отмена диуретиков в перипроцедурный период для снижения риска развития КИН и возобновле-

Таблица 2

Характеристика больных СД 2 с и без КИН (М±m, %)		
Показатель	Пациенты с КИН (n=61)	Пациенты без КИН (n=90)
Множественное поражение коронарных сосудов (КАГ), %	77,6*	59,8
Объем контраста, мл	247,5±10,9***	193,3±10,0
НК (NYHA III–IV), %	31,1**	7,8
Прием диуретиков, %	39,3±6,3**	18,9±4,2
Длительность госпитализации, дни	18,4±1,4***	10,4±0,7
ТЛБА со стентированием, %	18,9	33,3**
АКШ, %	32,8***	10,3

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

ние их приема по истечении контрольных 48 часов. Динамика креатинина и СКФ до и после КАГ в обеих группах представлена на рис. 1.

Полученные данные свидетельствуют о более значимом повышении креатинина и снижении СКФ у больных СД 2 по сравнению с пациентами без диабета. После проведения КАГ уровень СКФ был значимо снижен в группе больных с СД 2 по сравнению с больными без СД ($61,4\pm1,6$ и $69,7\pm2,9$ мл/мин/1,73м² соответственно, $p=0,01$), что отражает выраженность почечной дисфункции в этой группе.

При сравнении пациентов с СД 2 с КИН и без КИН не было выявлено значимых отличий в возрасте, СКФ, исходном уровне креатинина, протеинурии, гемоглобина крови, холестерина и его фракций, триглицеридов, фибриногена, в частоте случаев инфаркта миокарда в анамнезе, гемодинамически значимого стеноза (>50%) почечных артерий, гипертрофии ЛЖ, выраженности периферической сосудистой патологии, частоте применения инсулина для компенсации углеводного обмена и ИАПФ для контроля АД. Статистически значимые различия отмечались в частоте НК (III–IV по NYHA), множественного поражения коронарных сосудов, применения диуретиков, объеме вводимого контраста, длительности госпитализации. Эти показатели были значимо выше в группе больных СД 2 с повышением креатинина сыворотки крови (табл. 2).

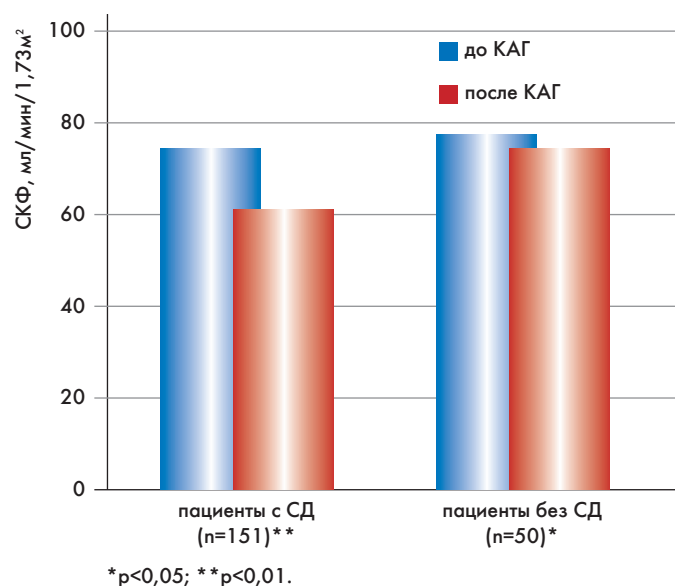
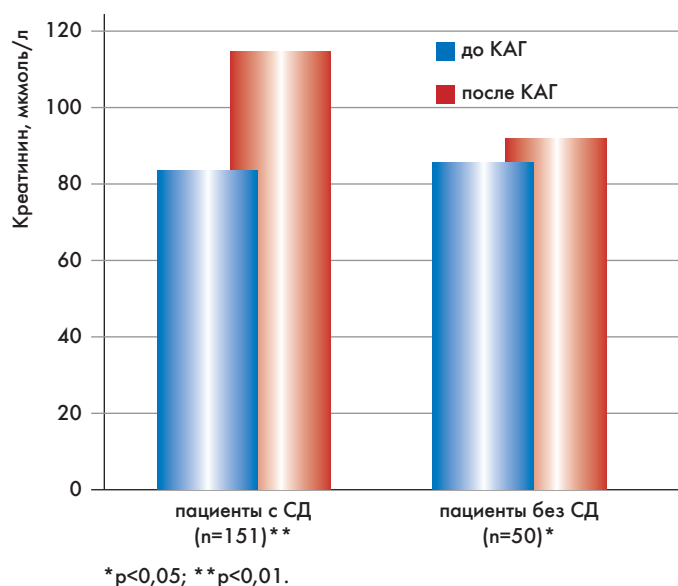


Рис. 1. Динамика креатинина и СКФ до и после КАГ

Таблица 3

Стратификация риска КИН у больных СД 2 (n=151)			
Категория риска	Общее количество баллов риска	СД КИН+ (колич. пациентов, %)	СД КИН- (колич. пациентов, %)
Низкий	5	18 (30%)	60 (67%)
Умеренный	6–10	27 (44%)	28 (31%)
Высокий	11–15	14 (23%)	2 (2%)
Очень высокий	16	2 (3%)	–

Таблица 4

Факторы риска КИН у больных СД 2			
Показатель	OR	95% ДИ	p
Гематокрит	0,31	0,11–0,84	0,02
Гемоглобин	0,34	0,13–0,90	0,03
Объем контраста	1,007	1,003–1,011	0,0006
Прием диуретиков в перипроцедурный период	2,59	1,002–1,017	0,01
Фракция выброса ЛЖ (<40%)	3,25	1,15–9,05	0,025
Множественное поражение коронарных сосудов	2,18	1,05–4,49	0,04
НК (NYHA III–IV)	4,680	1,691–12,952	0,003

Таблица 5

Факторы риска КИН у больных СД 2 (мультифакторный анализ)			
Показатель	OR	95% ДИ	p
Объем контраста	2,202	1,363–3,558	0,0013
Анемия (Hb<128г/л)	3,478	1,265–9,561	0,0157
НК (NYHA III–IV)	8,763	2,478–30,984	0,0008
Необходимость интервенционного вмешательства	4,089	1,524–10,969	0,0052

Транслуминальную баллонную ангиопластику со стентированием (ТЛБА) чаще проводили пациентам с СД 2 со стабильным уровнем креатинина, тогда как аортокоронарное шунтирование (АКШ) – пациентам с КИН. Это отражает выраженность кардиальной патологии и необходимость серьезного интервенционного вмешательства больным СД 2 с выражением креатинина.

Пациенты с СД 2 с повышением креатинина сыворотки крови и его стабильным уровнем получали сопоставимую сахароснижающую терапию. Метформин – препарат, связанный с риском развития лактацидоза в условиях нарушения функции почек, – получали 7 (12%) пациентов с КИН и 12 (13%) пациентов без КИН, и его прием не прерывался в перипроцедурный период, что представляется весьма опасным. Инсулинотерапию получали соответственно 15 (25%) и 15 (16%) пациентов. В остальных случаях гликемия контролировалась диетой и препаратами группы сульфонилмочевины. Отсутствие систематического определения уровня гликированного гемоглобина не позволило объективизировать состояние углеводного обмена. Оценку контроля гликемии проводили по отдельным определениям уровня глюкозы крови натощак и в течение суток. По данным медицинской документации в группе больных СД 2 с КИН состояние компенсации углеводного обмена отмечено у 21 (34,4%) пациента, декомпенсация – у 40 (65,6%) пациентов. В группе больных СД 2 без КИН соответствующие данные составили 42 (46,7%) и 48 (53,3%) пациентов. Различия не имели статистической значимости. Сопоставимый уровень контроля гликемии в обеих группах позволяет предположить многофакторный характер развития КИН у больных СД 2, особенно значимый для пациентов с выражением креатинина. Это подтверждает сумма баллов риска, оцененная по шкале R. Mehran в модификации B. Barrett и P. Parfrey для эндоваскулярных процедур. Пациенты с СД 2 с КИН относились преимущественно к категории умеренного (6–10 баллов) и высокого риска (11–15 баллов), тогда как

больные СД 2 без КИН – к категории низкого (не более 5 баллов) риска (табл. 3).

При проведении катетеризации сердца у одного пациента (1,6%) с СД 2 с КИН развился инфаркт миокарда, что считается тяжелым осложнением процедуры. Трем пациентам (4,9%) с СД 2 с развившейся ОПН потребовалась терапия гемодиализом, двое из которых умерли в период госпитализации в связи с развившейся острой сердечной недостаточностью. У третьего пациента после 5 сеансов гемодиализа уровень креатинина постепенно снизился до значения, близкого к исходному. Острая сердечная недостаточность также стала причиной смерти еще одного пациента (1,6%) с СД 2 с выражением креатинина в период госпитализации. Ни у одного пациента с СД 2 без КИН в период госпитализации не отмечено серьезных нежелательных явлений. В группе больных без СД после проведения КАГ в период госпитализации также не было серьезных кардиальных и почечных осложнений, независимо от уровня креатинина после процедуры.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте развития КИН у больных СД 2, о более значимом снижении СКФ по сравнению с лицами без СД того же возраста при проведении контрастных процедур. КИН у больных СД 2 ассоциируется с выраженностью кардиальной патологии, требующей серьезных интервенционных мероприятий, величиной объема контрастного препарата, приемом диуретиков в перипроцедурный период. Она значительно увеличивает продолжительность госпитализации, а следовательно, и финансовые затраты. Характер и выраженность осложнений в перипроцедурный период определяют высокий риск КАГ у больных СД 2.

Методом логистической регрессии были определены факторы риска развития КИН у больных СД 2 (табл. 4).

Полученные данные показали наиболее уязвимые параметры больных СД 2, повышающие риск развития КИН при проведении контрастных процедур. Мультифакторный анализ определил наиболее важные факторы риска развития КИН у больных СД 2 (табл. 5).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили высокий риск развития КИН для пациентов с СД 2 по сравнению с лицами без диабета после проведения КАГ при сопоставимом исходном уровне почечной функции, дозе контрастного препарата и сходном режиме гидратации. Он был ассоциирован со сниженной фракцией выброса ЛЖ (<40%), множественным поражением коронарных сосудов, уровнем гемоглобина и гематокрита, приемом диуретиков в перипроцедурный период, дозой контрастного препарата, длительной госпитализацией, проведением серьезных интервенционных вмешательств.

Выводы

1. Контрастиндуцированная нефропатия после проведения коронарографии чаще развивается у лиц с СД 2, чем у лиц того же возраста без СД при сопоставимом исходном уровне почечной функции, дозе контрастного препарата и сходном режиме гидратации.

2. Факторами риска развития контрастиндуцированной нефропатии у больных СД 2 являются: анемия, высокая доза контрастного препарата, сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA, прием диуретиков в перипроцедурный период, множественное поражение коронарных сосудов, необходимость проведения серьезных интервенционных вмешательств.

Литература

1. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики//Нефрология и диализ - 2006-Т8-№2-с.176-182.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2006 Update, p 35.
3. Toprak O., Cirit M. Risk factors contrast-induced nephropathy// Kidney Blood Press Res 2006;29:84-93.
4. Barrett B.J., Parfrey P.S. Preventing nephropathy induced by contrast medium// N Engl J Med 2006;354:379-386.
5. Dargas G., Iakovou I., Nikolsky E., et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables// Am J Cardiol 2005;95: 13-19.
6. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L., et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidens, risk factors and relationship to mortality// Am J Med 1997; 103:368-375.
7. Agrawal M., Slouffer G.A., . Contrast-induced nephropathy after angiography// Am Med S 2002;323(5):252-255.
8. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography// N Engl J Med 2003; 348:491-499.
9. Toprak O., Cirit M., Yesil M. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment// Kidney Blood Press Res 2006;2-9.
10. Solomon R. The role osmolality in incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients// Kidney Int 2005;68:2256-2263.
11. Gruberg L., Mintz G., Mehran R., et al. The prognostic implications of further renal function deterioration withing 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency// J Am Coll Cardiol 2000;36:1542-1548.
12. Thomsen H.S., Morcos S.K. ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast Media and metformin: guidelines to diminish risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media// Eur Radiol 1999;9:738-740.
13. Nikolsky E., Mehran R., Iasic Z., et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions// Kidney Int 2005;67:706-713.
14. Sterner G., Frennby B., Kurkus K. et al. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast medium nephropathy?// Scand J Urol Nephrol 2000;34:323-326.
15. Gleeson T.G., Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy// Am J Roentgenol 2004;183:1673-1689.
16. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy// JAMA 2006;295:2765-2779.
17. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies// CMAJ 2005;172:1461-1471.