

ВЛИЯНИЕ СКРЫТЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА РИСК ТОРМОЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Зинкович М. И.¹, Якубенко Е. Д.¹

Цель. Выяснить связь между скрытыми нарушениями углеводного обмена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и угнетением фильтрационной функции почек после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Сравнивали выраженность угнетения фильтрационной функции почек у пациентов после ЧКВ с разной степенью нарушения углеводного обмена.

Результаты. Среди 144 пациентов с ОКС, КИН диагностировали достоверно чаще (44,8%) в группе со скрытыми нарушениями углеводного обмена. В группе больных с нормальной степенью гликирования гемоглобина (<6,0%) КИН возникала в 13,0% случаев ($p < 0,001$).

Заключение. Результаты указывают, что скрытые нарушения углеводного обмена играют значимую роль в развитии угнетения фильтрационной функции почек.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-71-74>

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, острый коронарный синдром, нарушение функции почек.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМНУ, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Зинкович М. И.* — аспирант кафедры госпитальной терапии, Якубенко Е. Д. — к.б.н., с.н.с., зав. отделом медицинской химии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maya.zinkovich@gmail.com

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ОКС — острый коронарный синдром, РКС — рентгеноконтрастное средство, СД — сахарный диабет, СК — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 27.10.2015

Рецензия получена 16.11.2016

Принята к публикации 23.11.2016

INFLUENCE OF COVERT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS ON THE RISK OF KIDNEY FUNCTION DECLINE

Vatutin N. T.^{1,2}, Zinkovych M. I.¹, Yakubenko E. D.¹

Aim. To assess the relation of covert carbohydrate metabolism disorders in patients with acute coronary syndrome (ACS) and declined kidney filtration after percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. We compared the prominence of kidney filtration decline in patients after PCI with various grade of carbohydrate metabolism disorder.

Results. Among 144 ACS patients, CIN was diagnosed significantly more frequently (44,8%) in the group with covert glucose intolerance. In the group with normal level of glycation of hemoglobin (<6,0%) CIN developed in 13,0% cases ($p < 0,001$).

Conclusion. The results point on that covert carbohydrate metabolism disorders play significant role in the development of kidney filtration decline.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-71-74>

Key words: glycosylated hemoglobin, acute coronary syndrome, kidney function disorder.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; ²V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, Ukraine.

Среди факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) значимое место отводят наличию у больного сахарного диабета (СД) [1, 2]. Причем, в данном случае речь идет не только о пациентах, имеющих клинико-лабораторные признаки диабетической нефропатии, для которой понятны нарушения почечных функций [3]. Патогенетической основой взаимосвязи субклинических форм нарушений углеводного обмена с фильтрационной способностью почек являются тонкие, клинически не всегда диагностируемые повреждения паренхимы почек, обусловленные гликированием белков почечных клеточных структур и мембран [4].

Целью работы явилось выяснение возможной связи между наличием клинически не верифицируемых нарушений углеводного обмена (пред-диабета) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС),

с одной стороны, и угрозой развития, и выраженностью угнетения у них фильтрационной функции почек после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), с другой стороны.

Материали методы

Исследование основано на анализе 144 пациентов (мужчин — 89), urgently поступивших в клинику с признаками ОКС. Возраст исследованного контингента больных колебался от 31 до 83 лет. Всем больным были проведены однократные ЧКВ с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (РКС) на основе йопромиды в дозах от 100 до 600 мл на пациента. Продолжительность ЧКВ колебалась от 10 до 105 минут, среднее значение по всему контингенту обследованных пациентов 50,1±24,2 мин.

У всех пациентов однократно колориметрическим методом определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и дважды, до и через 2-6 суток после введения РКС, — уровень креатинина сыворотки крови (наборы реактивов производства “Erga Lachema”, Чехия). Также оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [5]. Диагноз контраст-индуцированной нефропатии выставляли при увеличении уровня сывороточного креатинина (СК) на 25% от исходного значения в течение 2-6 суток после проведения ЧКВ [6, 7].

Дополнительно рассчитывали степень изменений уровня СК и расчётной СКФ как отношение показателей на 2-6 сутки к их исходным значениям.

Из наблюдения исключали пациентов с хроническими болезнями почек, СД, онкологическими заболеваниями, а также тех, у которых при поступлении в стационар уровень СК превышал 115 мкмоль/л, а степень гликирования гемоглобина превышала 6,5%, что расценивалось в качестве индикатора скрытой, клинически не диагностированной формы СД [8].

Обработка полученных результатов проведена стандартными методами описательной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica-10 (StatSoft Inc.). Цифровой материал представлен в виде значений средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ). Различия сравниваемых показателей считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование профинансировано из бюджета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и проведено в соответствии с международными стандартами GCP; протокол исследования одобрен этическим комитетом университета (№ 2 от 17.02.2014). Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Результаты

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно высокой распространенности нарушений углеводного обмена у обследованного контингента больных. У каждого 5-го пациента (в 20,1% случаев) имели место нарушения углеводного обмена до госпитализации — показатель содержания HbA_{1c} превышал 6% — верхняя граница значений нормы [9].

Все эти 29 пациентов, в соответствии с общепринятыми рекомендациями [8], не могут быть отнесены к категории страдающих СД — уровень гликирования гемоглобина у них не превышал 6,5%. Следовательно, все они полностью соответствовали принятым в настоящей работе критериям отбора.

Обнаруженная достаточно высокая частота скрытых нарушений углеводного обмена, вероятно, свя-

зана с особенностями обследованного контингента. Практически все пациенты (89%) были старше 50 лет — тот возрастной период, в котором зачастую начинают развиваться процессы десенситизации рецепторов тканей к инсулину. Доказано, что существенную роль в механизмах развития СД 2 типа играет и избыточный вес пациентов [9]. Известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани, в отличие от периферического жира, характеризуются повышенной продукцией фактора некроза опухоли и ряда других цитокинов, которые подавляют экспрессию мышечных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) и тирозинкиназную активность других периферических инсулиновых рецепторов — приводят к их десенситизации [10]. Значения излишнего веса или ожирения в механизмах нарушений углеводного обмена нашли отражение в принятых Американской ассоциацией диabetологов в 2009г Стандартах по лечению диабета [9], который предписывает обязательное тестирование на скрытые, доклинические формы диабета у всех лиц, независимо от возраста, у которых индекс массы тела (ИМТ) превышает 25 кг/м².

Парный регрессионный анализ не выявил статистической связи между степенью гликирования гемоглобина и возрастом обследованных нами пациентов. Это противоречит современным данным, опубликованным в совместном исследовании итальянских и голландских исследователей [11]. В данной работе, проведенной на массиве из более 1000 пациентов, авторы показали, что пациентов с уровнем HbA_{1c} более 6% характеризует статистически значимо более высокие средние показатели возраста. В нашем же исследовании, включающем всего 144 пациента, таких достоверных различий не обнаружено — показатели среднего возраста составили 62,7±11,6 лет ($n=115$) и 63,1±11,1 лет ($n=29$), соответственно, у пациентов с уровнем HbA_{1c} менее и более 6% ($p > 0,434$).

С другой стороны, показатель HbA_{1c} хоть и слабо, но статистически значимо связан с массой ($r=0,221$) и несколько больше — с ИМТ пациентов: $r=0,288$. Последний показатель у обследованного контингента пациентов колебался от 19,5 до 41,5 кг/м², среднее значение — 29,0±4,3 кг/м². Сопоставление пациентов с нормальными значениями HbA_{1c} (первая подгруппа, $n=115$) и пациентов с уровнем гликирования гемоглобина в интервале 6,0-6,5% (вторая подгруппа, $n=29$), показало значительное, статистически значимое при $p < 0,001$, преобладание среднего показателя ИМТ во второй подгруппе — соответственно, 28,2±3,9 кг/м² и 31,9±4,5 кг/м².

Показанные в настоящем исследовании статистически значимые связи между ИМТ пациентов и выраженностью у них степени гликирования гемоглобина вполне объяснимы. Кроме того, лица в возрасте 50 и старше лет (как в обследованной нами популяции),

имеющие избыточную массу тела, являются склонными к развитию метаболического синдрома [12].

Более тесные статистически достоверные корреляционные связи имеют место между показателями HbA_{1c} и приростом креатинина в сыворотке крови на 2-6 сутки после внутрисосудистого введения РКС. Коэффициент корреляции составляет 0,423 ($p < 0,05$). Статистически значимая отрицательная корреляционная связь обнаружена для пары показателей “уровень HbA_{1c} — степень изменения расчетной СКФ” (рис. 1); коэффициент корреляции в этом случае составляет -0,482 ($p < 0,05$).

Примечательно, что ни у одного из 40 обследованных пациентов, у которых уровень гликирования гемоглобина был ниже 4,66%, не зафиксировано торможения фильтрационной функции почек, проявляющегося ростом содержания СК на 25% и более через 2-6 суток после ЧКВ по отношению к значению этого показателя на момент поступления в стационар.

С другой стороны, из 29 пациентов, у которых степень гликирования гемоглобина превышала верхнюю границу нормы, отмечено выраженное торможение фильтрационной функции почек. Средняя степень прироста уровня креатинина в сыворотке крови у этих пациентов составила $1,31 \pm 0,33$ раза. Причем, у 15 из этих пациентов нарушения почечной функции не достигали величин, дающих право на постановку диагноза контраст-индуцированной нефропатии. У остальных 48,3% пациентов за выбранный нами период наблюдения уровень СК повышался в 1,26-2,35 раза.

Обследованных пациентов разделили на 2 подгруппы с учётом уровня гликирования гемоглобина. В первую подгруппу вошли 115 пациентов (средний возраст $62,7 \pm 11,6$ года) с нормальными значениями показателя. Вторую подгруппу составили 29 пациентов (средний возраст $63,1 \pm 11,1$ года) с уровнем HbA_{1c} 6% и более (среднее значение HbA_{1c} $6,24 \pm 0,13\%$). Сопоставление степени угнетения фильтрационной функции почек у пациентов с разным уровнем гликирования гемоглобина показало следующее.

Исходно, при поступлении в стационар, сравниваемые подгруппы не отличались по уровню креатинина в сыворотке крови — $96,4 \pm 10,5$ мкмоль/л и $95,3 \pm 7,5$ мкмоль/л, соответственно. А вот при наблюдении через 2-6 суток после ЧКВ среднее значение СК в первой подгруппе повысилось лишь на 13,6%, до $109,5 \pm 12,2$ мкмоль/л. Во второй подгруппе средний прирост креатинина в сыворотке крови составил более 30% — достигнув уровня $124,3 \pm 25,0$ мкмоль/л. В итоге, различия в сравниваемых подгруппах по содержанию СК на 2-6 сутки наблюдения были статистически значимы при $p < 0,001$.

Соответственно, степень прироста уровня СК у пациентов второй подгруппы была также статисти-

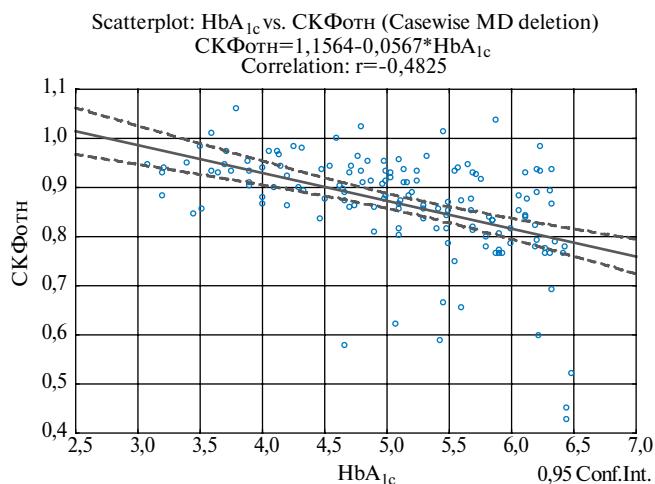


Рис. 1. Зависимость между показателем гликирования гемоглобина и степенью падения СКФ у пациентов с ОКС на 2-6 сутки после проведения ЧКВ.

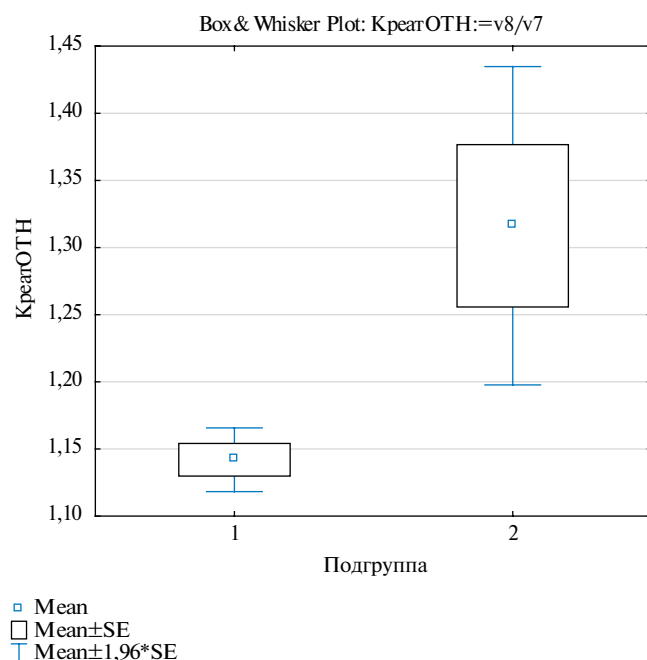


Рис. 2. Показатели степени прироста уровня СК через 2-6 суток после ЧКВ в подгруппах пациентов с ОКС, характеризующихся нормальным (подгруппа 1) и повышенным (подгруппа 2) содержанием HbA_{1c} .

чески достоверно ($p < 0,001$) выше — $1,32 \pm 0,33$, по сравнению с $1,14 \pm 0,13$ в первой подгруппе (рис. 2).

В целом, в подгруппе пациентов с нормальными значениями степени гликирования гемоглобина (до 6%), 115 человек, КИН диагностировали лишь в 15 случаях (13,0%). С другой стороны, среди 29 пациентов с выявленными нами скрытыми нарушениями углеводного обмена (уровень гликирования гемоглобина превышал 6%) такое же выраженное угнетение фильтрационной функции почек (прирост содержания креатинина в сыворотке крови на 25% и более

от исходного уровня) в течение 2–6 суток после проведения ЧКВ отмечена у 13 больных (44,8% случаев).

Другими словами, риск развития КИН статистически значимо выше именно у пациентов с уровнем HbA_{1c} равным 6% и более (ОШ=5,41, 95% ДИ 2,17–13,47).

Обсуждение

Полученные нами результаты о статистической связи степени гликирования гемоглобина с выраженностью нарушений фильтрационной функции почек у пациентов с ОКС, подвергшихся процедуре ЧКВ, соответствуют недавно опубликованным данным. Barbieri et al. на 1324 пациентах без клинически явного СД показали, что при повышенном уровне HbA_{1c} статистически значимо чаще регистрируются случаи КИН после проведения коронарных вмешательств [11].

Показанная в настоящей работе достоверная статистическая связь между показателем степени гликирования гемоглобина, с одной стороны, и риском развития КИН, с другой, указывает на значимую роль скрытых (субклинических) нарушений углеводного обмена в механизмах развития нарушений фильтрационной функции почек. Вместе с тем, обнаруженный факт, что не у всех пациентов с повышенным (более 6,0%) содержанием HbA_{1c} , а лишь примерно в половине случаев развивалась КИН, позволяет рассматривать скрытые нарушения углеводного обмена не в качестве причины торможения фильтрационной способности почек, а как патогенетический фон, способствующий развитию острых нарушений почечной функции в ответ на внутрисосудистое введение РКС.

Несмотря на конкретную роль нарушений углеводного обмена в патогенезе торможения фильтрационной функции почек, понятно, что такие пациенты нуждаются в повышенном внимании со стороны медицинского персонала. Пациентам без СД, но с содержанием HbA_{1c} на уровне 6,0–6,5% необхо-

димо дополнительное лечение, направленное на восстановление скорости почечной фильтрации.

Выбор самого перечня таких мер требует отдельного обоснования, учитывающего индивидуальные особенности пациентов, включаемых в программу ЧКВ. С позиции цели и задач настоящего исследования, важной особенностью таких пациентов является наличие высокого риска нарушения фильтрационной функции почек. Данный риск связан как с предрасполагающими факторами (образ жизни, история болезни, предшествующие и сопутствующие травмы и заболевания, вовлекающие в патогенез паренхиму почек, пр.), так и с самой процедурой ЧКВ (рестрикция кровотока и, что многими считается доказанным фактом, с прямым влиянием РКС на структуру и функцию почек [13, 14].

Заключение

Среди пациентов с ОКС, не имевших в истории болезни указаний на наличие СД и госпитализированных для проведения ЧКВ, в 20,1% случаев уровень HbA_{1c} достигает или даже превышает 6%, что является признаком скрытых нарушений углеводного обмена.

После процедуры ЧКВ для этих пациентов характерно более выраженное торможение фильтрационной функции почек — средний показатель прироста креатинина в течение 2–6 суток после оперативного вмешательства составляет $1,32 \pm 0,33$ раз, по сравнению с $1,14 \pm 0,13$ раз у пациентов с нормальными значениями HbA_{1c} .

В группе с нарушениями углеводного обмена статистически достоверно чаще диагностируется КИН — в 44,8% по сравнению с 13,0% у пациентов с нормальной степенью гликирования гемоглобина ($p < 0,001$).

Пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c} следует относить к группе риска по развитию КИН и дополнять стандартную комплексную терапию средствами профилактики развития почечной недостаточности.

Литература

1. Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2013; 64, 3: 188–94.
2. James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010; 78, 8: 803–9.
3. Eboh C, Chowdhury TA. Management of diabetic renal disease. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3, 11: 154.
4. Ravid A, Musante L, Kreivi M, et al. Glycosylation patterns of kidney proteins differ in rat diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015; 87, 5: 963–74.
5. Volkov AS, Nesterenko OV, Shevchenko OV, et al. State markers of renal function in patients with cardiac pathology. *Modern problems of science and education* 2013; 5: www.science-education.ru/111-10405.) Russian (Волков А.С., Нестеренко О.В., Шевченко О.В. и др. Маркеры состояния почечных функций у больных с кардиальной патологией. *Современные проблемы науки и образования* 2013; 5: www.science-education.ru/111-10405).
6. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348, 6: 491–9.
7. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 100: S11–S15.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33, 1: S62–S69.
9. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009; 32, S1: S13–S61.
10. Kot LI, Bogdanova OV, Ostapchenko LI. Modern ideas about the biochemical mechanisms of the pathogenesis of insulin independent diabetes. *Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine* 2008; 9: 18–26. Russian (Кот Л.И., Богданова О.В., Остапченко Л.И. Сучасні уявлення про біохімічні механізми патогенезу інсуліннезалежного цукрового діабету. *Вісн. НАН України* 2008; 9: 18–26).
11. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, et al. Pre-diabetes and the risk of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous intervention. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 106, 3: 458–64.
12. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. (2015).
13. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology.* 2012; 265, 3: 762–71.
14. Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44, 9: 1763–71.