

С. И. Попов, О. А. Нагибович, С. В. Талантов, С. Б. Шустов

НЕКОТОРЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург

Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время интенсивно изучается. В 2008 г. было предложено современное определение и классификация кардиоренального синдрома как патофизиологического расстройства, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа (сердца или почек) могут привести к острой или хронической дисфункции другого [1]. Некоторые исследователи определяют кардиоренальный синдром как состояние, при котором оба органа (сердце и почки) одновременно повреждаются, и их дисфункция взаимно усиливается по принципу обратной связи [2].

Самый ранний маркер поражения почек при сахарном диабете (СД) — микроальбуминурия. Обнаружение микроальбуминурии при СД 2 типа является не только предвестником клинической стадии диабетической нефропатии (ДН), но свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии [3, 4, 5]. Известно, что все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [6, 7, 8, 9]. ДН приводит к 5–8-кратному увеличению смертности этих больных, по сравнению с лицами без СД и ДН [10, 11]. Как протеинурия, так и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 12]. Вместе с тем до настоящего времени остается спорным вопрос о связи нефропатии и других факторов риска ишемической болезни сердца с ранними доклиническими нарушениями перфузии миокарда.

Цель исследования. Выявить предикторы ухудшения коронарного кровотока у больных СД 2 типа с нефропатией, не имеющих клинических проявлений ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. Обследовано 72 больных СД 2 типа, проходивших стационарное лечение, из них 55 мужчин и 17 женщин, в возрасте 57 (52; 63) лет, со средним содержанием креатинина в плазме крови 81 (71; 98) мкмоль/л.

Диагноз ДН устанавливали на основании определения содержания альбумина в первой утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли с помощью тест-полосок «Micral-test» («Roche Diagnostics»). Исследование проводили трижды с интервалом 1 месяц. Стадию ДН устанавливали в соответствии с классификацией С. Е. Mogensen (1983) [13]. За критерии диагноза ХБП принимали рекомендации National Kidney Foundation (NKF), 2002. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по сокращенной формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). В зависимости от стадии ДН пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты без альбуминурии (НАУ), во вторую — больные с клиническими проявлениями нефропатии: микроальбуминурией (МАУ) и протеинурией (ПУ). По величине СКФ больных распределяли на группы с сохраненной СКФ и со СКФ менее 90 мл/мин. Все группы пациентов были сопоставимы по

полу, возрасту, индексу массы тела. В выборку не включались пациенты, перенесшие инфаркт миокарда. В комплексное обследование также включали общеклинический анализ крови и мочи, определение концентрации общего холестерина, триглицеридов на биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы «Abbott» (США), определение содержания гликированного гемоглобина.

Перфузионная скintiграфия миокарда с фармакологической нагрузкой выполнена 72 больным, велоэргометрическое исследование (ВЭМ) — 54, суточное мониторирование ЭКГ — 59 пациентам. Тест с физической нагрузкой на велоэргометре проводился с помощью диагностической системы «Валента». Использовался ступенчатый непрерывно-возрастающий протокол, начиная с 50 Вт и с увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты. ЭКГ-синхронизированная перфузионная скintiграфия миокарда (ОФЭКТ) проводилась с помощью однофотонного эмиссионного компьютерного томографа «E.cam» («Siemens») с Tc99m-MIBI или Tc99m-тетрофосмином в покое и с фармакологической нагрузкой аденозинтрифосфатом (АТФ). Перфузия сердечной мышцы до и после нагрузки оценивалась с помощью количественного метода. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью диагностической системы «Валента» МН-02-3. Результаты представлены в виде Me (25; 75%), где Me — медиана изучаемого параметра (25; 75%), — интерквартильный размах. Для величин, отражающих частоту встречаемости события, данные представлены в виде P (ДИ), где P — частота события, ДИ — 95% доверительный интервал. Для сравнения групп использовали непараметрический метод Mann-Whitney, коэффициенты корреляции Spearman, Kendall Tau, множественный регрессионный анализ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

По результатам обследования в выборке были выявлены пациенты с положительным результатом ВЭМ-теста, а также с наличием ишемических изменений сегмента ST при суточном мониторировании ЭКГ длительностью не менее 1 мин. Такие пациенты исключались из дальнейшего исследования. Пациенты с наличием снижения перфузии миокарда более 50% также исключались из дальнейшего исследования как вероятно продемонстрировавшие ложноотрицательный результат ВЭМ-теста или перенесшие инфаркт миокарда. В результате была сформирована выборка из 53 человек (35 мужчин и 18 женщин) без проявлений ишемической болезни сердца, выявляемых обычными клиническими методами. В качестве критериев доклинического нарушения перфузии сердечной мышцы нами предложен комплексный параметр — ухудшение перфузии миокарда более чем на 5% при нагрузке по сравнению с перфузией в покое [14] и/или снижение перфузии миокарда в покое более 15%, но менее 30%, что соответствует умеренной гипоперфузии [15]. Взятые за основу критерии не являются диагностическими признаками ишемической болезни сердца, однако, по мнению некоторых исследователей, могут соответствовать латентному нарушению коронарной перфузии.

Результаты исследования и их обсуждение. В группу пациентов без патологии коронарного кровотока вошло 30 человек; во вторую группу пациентов с нарушенным коронарным кровотоком — 23 человека. Больные второй группы характеризовались более высоким значением среднего АД — 113 (102; 120) против 95 (92; 113) мм рт. ст. ($R = 0,24$, $p < 0,05$). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, индексу массы тела. По результатам обследования в зависимости от нарушения коронарного кровотока исследуемые группы пациентов не отличались по основным лабораторным показателям.

Установлено, что параметры перфузии миокарда пациентов с нормоальбуминурией и больных с нефропатией существенно не отличались. Для выявления наиболее значимых предикторов нарушений коронарного кровотока в зависимости от наличия нефропатии был использован множественный регрессионный анализ. Модель создавалась с помощью прямой пошаговой процедуры включения признаков, в число которых входили: возраст, продолжительность СД, ИМТ, АД среднее, АД пульсовое, гемоглобин периферической крови, уровень протеинурии, концентрация общего холестерина плазмы крови, концентрация триглицеридов в плазме крови, гликированный гемоглобин, СКФ.

Для всей выборки пациентов обнаружена наиболее значимая связь гипоперфузии миокарда с уровнем среднего артериального давления и содержанием гемоглобина. Уравнение регрессии составило

$$y = -2,52 + 0,37 \times \text{АДср} + 0,27 \times \text{Гем},$$

где y — уровень нарушения коронарной перфузии, АДср — среднее АД, Гем — содержание гемоглобина ($p < 0,05$ $R^2 = 0,17$). Так, А. И. Кузин и соавт. (1999) предположили, что при сочетании ИБС с АГ суммарное поражение артерий сердца по данным коронарографии менее выражено, чем при изолированной ИБС [16]. Н. Nakajima и соавт. (2010) с помощью МР-ангиографии с фармакологической нагрузкой выявляли наиболее значимый фактор снижения коронарного резерва у больных без регионарной ишемии миокарда. Артериальная гипертензия, возраст, СКФ и гематокрит продемонстрировали связь со снижением исследуемого показателя; при этом артериальная гипертензия по данным регрессионного анализа была наиболее значимым фактором нарушения перфузии миокарда [17]. Полученные нами данные в определенной степени подтверждают результаты работ А. И. Кузина и Н. Nakajima.

По результатам статистической обработки выявлено, что для группы больных с НАУ наиболее значимыми прогностическими признаками развития доклинических нарушений коронарного кровотока являются среднее АД и длительность заболевания. Уравнение регрессии представлено как

$$y = -1,79 + 0,43 \times \text{АДср} + 0,42 \times \text{ДлСД} \quad (p < 0,05 \quad R^2 = 0,32),$$

где y — уровень нарушения коронарной перфузии, АДср — среднее АД, ДлСД — длительность заболевания. Вероятно, артериальная гипертензия утяжеляет доклинические микроциркуляторные расстройства, наиболее выраженные у больных СД с длительным анамнезом заболевания.

Для больных с клинической нефропатией уравнение регрессии представлено в виде

$$y = -0,56 + 0,43 \times \text{Хол} + 0,34 \times \text{ПУ},$$

где y — уровень нарушения коронарной перфузии, Хол — концентрация общего холестерина плазмы крови, ПУ — протеинурия ($p < 0,05$ $R^2 = 0,25$). Таким образом, показана зависимость нарушений перфузии миокарда у больных СД 2 типа с нефропатией от концентрации общего холестерина плазмы крови и уровня протеинурии. Т. Hayashi и соавт. [18] выявили повышение уровня триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов, ассоциирующееся с прогрессированием диабетической нефропатии. А. J. Sholte и соавт. [19] исследовали безболевого формы нарушений коронарного кровотока у больных СД 2 типа по данным ОФЭКТ. Повышенное соотношение холестерина/липопротеиды высокой плотности обладало наиболее значимой связью с наличием безболевых дефек-

тов перфузии. Вероятно, прогрессирование нефропатии и нарастание альбуминурии у больных СД 2 типа способствует увеличению концентрации атерогенных липидов, что, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклероза.

Установлено, что у пациентов без снижения фильтрационной функции почек дефект перфузии в бассейне левой огибающей артерии при нагрузке был значимо больше по сравнению с пациентами со сниженной СКФ (табл. 1). При этом суммарный показатель перфузии миокарда в этих группах существенно не различался.

Таблица 1. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда у больных в зависимости от СКФ, Me (25; 75%), %

Дефект перфузии в покое	Пациенты с СКФ \geq 90 мл/мин	Пациенты с СКФ менее 90 мл/мин
в бассейне ЛНА	0(0;6)	0(0;0)
в бассейне ЛОА	5(0;11)	0(0;10)
в бассейне ПКА	0(0;0)	0(0;0)
ТОТ	2(0;6)	0(0;2)
Дефект перфузии при нагрузке		
в бассейне ЛНА	0(0;10)	0 (0;4)
в бассейне ЛОА	13(3;19)	0(0;16)*
в бассейне ПКА	0(0;11)	0(0;0)
ТОТ	4(1;10)	3(0;5)

Примечание: * — достоверное отличие с I группой ($p < 0,05$); ЛНА — левая нисходящая артерия; ЛОА — левая огибающая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ТОТ — общий показатель перфузии миокарда.

По-видимому, больший размер обратимых дефектов перфузии у больных с сохраненной СКФ при незначимом различии общего показателя перфузии при нагрузке и в покое свидетельствует о преобладании нарушений микроциркуляции у больных со сниженной СКФ. Это проявляется стабильными дефектами перфузии миокарда, равномерно распределенными, в отличие от проявлений коронаросклероза крупных артерий. Стабильные дефекты перфузии при ОФЭКТ расцениваются некоторыми авторами как проявление микроангиопатических изменений коронарного русла [20]. Так, M. Ragosta с соавт. [21], обследуя пациентов с коронарографически неизменными венечными артериями, по данным ОФЭКТ и УЗДГ коронарных сосудов выявили ухудшение коронарного кровотока у больных СД с почечной недостаточностью по сравнению с больными на додиализных стадиях патологии. Полученные нами данные в определенной степени подтверждают результаты M. Ragosta о наличии связи снижения СКФ с микроциркуляторными нарушениями, при этом не выявлена связь сниженной СКФ с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий.

Для выявления наиболее значимых предикторов нарушений коронарного кровотока в зависимости от функции почек использовали множественный регрессионный анализ, в модель включали вышеуказанные переменные. Для пациентов с сохраненной функцией почек уравнение регрессии может быть представлено как

$$y = -1,2 + 0,51 \times \text{СКФ} + 0,30 \times \text{ТГ},$$

где y — уровень нарушения коронарной перфузии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — концентрация триглицеридов плазмы крови ($p < 0,01$ $R^2 = 0,36$). Для пациентов с СКФ менее 90 мл/мин разработано следующее уравнение регрессии:

$$y = -1,77 + 0,55 \times \text{АДср} + 0,66 \times \text{Гем} - 0,47 \times \text{СКФ},$$

где y — уровень нарушения коронарной перфузии, АДср — среднее АД, Гем — содержание гемоглобина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации ($p < 0,01$ $R^2 = 0,48$).

Таким образом, доклинические изменения коронарного кровотока ассоциируются с наличием нефропатии и снижением функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа.

Для больных сахарным диабетом 2 типа без признаков нефропатии дополнительными предикторами нарушения коронарного кровотока могут служить среднее АД и длительность заболевания. Для больных с наличием клинических признаков нефропатии выявляется наиболее значимая связь нарушений перфузии миокарда с содержанием общего холестерина и уровнем протеинурии.

У больных с сохраненной СКФ выявлена связь между нарушением перфузии миокарда и уровнем триглицеридов. При снижении СКФ установлена зависимость между снижением коронарного кровотока, величиной АД и содержанием гемоглобина.

Литература

1. Ronco C., House A. A., Haapio M. et al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, № 19. P. 1527–1539.
2. Portolés Pérez J., Cuevas Bou X. Síndrome cardiorenal // Nefrologia. 2008. № 28, Suppl. 3. P. 29–32.
3. Donnelly R., Yeung J. M., Manning G. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes // J. Hypertens. Suppl. 2003. Vol. 21, № 1. P. 7–12.
4. Sarnak, M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention // Circulation. 2003. № 108. P. 2154–2169.
5. Schmiedel O., Schroeter M. L., Harvey J. N. Microalbuminuria in type 2 diabetes indicates impaired microvascular vasomotion and perfusion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007. Vol. 6, № 293. P. H3424–H3431.
6. Шустов С. Б., Нагибович О. А. Особенности внутривисцеральной гемодинамики у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2003. Т. 10, № 2. С. 11–15.
7. Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. 2001. Т. 12, № 3. С. 2–4.
8. Cimino A. et al. The relationship between diabetic nephropathy and ischemic cardiopathy: study of an out-patient type 2 diabetic population // Diabetologia. 1998. Vol. 41, suppl. 1. P. A292.
9. Wackers F. J., Young L. H., Inzucchi S. E. et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, № 8. P. 1954–1961.
10. Viberti G. C. Introduction to a structural basis for renal and vascular complications in diabetes and hypertension // J. Hypertens. Suppl. 1992. Vol. 10, № 1. P. 1–4.
11. Wang S. L., Head J., Stevens L., Fuller J. H. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes // Diabetes Care. 1996. Vol. 19, № 4. P. 305–312.

12. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.
13. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
14. Shaw L. J., Berman D. S., Maron D. J. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy // Circulation. 2008. № 117. P. 1283–1291.
15. Galassi A. R., Tamburino C., Grassi R. et al. Comparison of technetium 99m-tetrofosmin and thallium-201 single photon emission computed tomographic imaging for the assessment of viable myocardium in patients with left ventricular dysfunction // J. Nucl. Cardiol. 1998. Vol. 5, № 1. P. 56–63.
16. Кузин А. И., Волкова Э. Г., Габбасова Л. А., Ильиных Д. Л. Состояние коронарных артерий и перфузии миокарда у больных изолированной и сочетанной с артериальной гипертонией ишемической болезнью сердца // Тер. арх. 1999. № 2. С. 70–72.
17. Nakajima H., Onishi K., Kurita T. et al. Hypertension impairs myocardial blood perfusion reserve in subjects without regional myocardial ischemia // Hypertens Res. 2010. Vol. 33, № 11. P. 1144–1149.
18. Hayashi T., Hirano T., Taira T. et al. Remarkable increase of apolipoprotein B48 level in diabetic patients with end-stage renal disease // Atherosclerosis. 2008. Vol. 197, № 1. P. 154–158.
19. Scholte A. J., Schuijff J. D., Kharagitsingh A. V. et al. Prevalence and predictors of an abnormal stress myocardial perfusion study in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. Vol. 36, № 4. P. 567–575.
20. Тутова О. И. Клинические особенности нефрокардиального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и пути их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «РМАПО Росздрава». 2008. 23 с.
21. Ragosta M., Samady H., Isaacs R. B. et al. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries // Am. Heart J. 2004. Vol. 147, № 6. P. 1017–1023.
22. Chandy A., Pawar B., John M., Isaac R. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2008. Vol. 6, № 19. P. 924–928.
23. Krzanowski M., Kuśnierz-Cabala B., Miarka P. et al. Does coronary artery calcification in patients with diabetic nephropathy depend on the advancement of renal failure? // Med. Pregl. 2007. № 60 Suppl. 2. P. 39–42.

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2011 г.