

Н.Т. Ватути^{1,2}, М.И. Зинкович*¹, Е.Д. Якубенко¹¹— Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина²— Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМНУ, Донецк, Украина

РОЛЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КОНТРАСТ- ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

N.T. Vatutin^{1,2}, M.I. Zinkovych*¹, E.D. Yakubenko¹¹— Donetsk National medical university named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine²— V. Gusak Institute of the urgent and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED DISORDERS OF RENAL FILTRATION

Резюме

Цель. Выяснить наличие связей между особенностями состояния системы свободно-радикального окисления (СРО) и риском и выраженностью торможения клубочковой фильтрации у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). **Материал и методы.** Оценивали реакции системы СРО у пациентов с разной степенью выраженности угнетения клубочковой фильтрации. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах пациентов. **Результаты.** Почти у всех 59 больных с ОКС после ЧКВ наблюдали разную степени выраженности угнетение почечной фильтрации. Среднее значение МДА статистически значимо, при $p=0,032$, возрастал с $10,3 \pm 1,7$ мкмоль/г до $11,0 \pm 1,8$ мкмоль/г. В группе пациентов с выраженным торможением клубочковой фильтрации прирост МДА был статистически достоверно выше ($p < 0,001$). **Заключение.** Результаты указывают на значимую роль свободно-радикальных процессов в патогенезе угнетения фильтрационной функции почек.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, фильтрационная функция почек, свободно-радикальное окисление.

Abstract

Aim. To find out the links between the state of system and the risk and severity of impairment of renal function in patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Material and methods.** The free radical oxidation system's response was assessed in patients with different degree of severity of the glomerular filtration impairment. The intensity of lipid peroxidation was evaluated by the concentration of malondialdehyde (MDA) in the red blood cells of patients. **Results.** Almost all 59 patients after PCI were observed with various degree of inhibition of renal filtration. The mean value of MDA significantly ($p = 0,032$) increased from $10,3 \pm 1,7$ mmol/g to $11,0 \pm 1,8$ mmol/g. The level of MDA was significantly higher ($p < 0,001$) in the group of patients with more severe inhibition of glomerular filtration. **Conclusion.** The results indicate the important role of free radical processes in the pathogenesis of renal function impairment.

Key words: Acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, renal filtration, free radical oxidation.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-41-45

МДА — малоновый диальдегид, ОАА — общая антиокислительная активность, ПОЛ — перекисное окисление липидов, РКС — рентгенконтрастные средства, СК — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОД — супероксиддисмутаза, СРО — свободно-радикальное окисление, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

Введение

Использование в кардиологической практике технологий с внутрисосудистым введением рентгенконтрастных средств (РКС) сопровождается увеличением количества случаев развития контраст-индуцированных нарушений почечной функции [1].

В патогенезе угнетения клубочковой фильтрации, помимо прямого повреждающего действия РКС, важная роль принадлежит системным реакциям организма пациентов, как на основное заболевание, так и на проводимые диагностические и терапевтические вмешательства. Так, активация свободно-радикальных реакций может выступать в качестве относительно самостоятельного повреждающего фактора [7, 6].

Целью работы явилось выяснение наличия связей между особенностями состояния системы СРО и риском и выраженностью торможения клубочковой фильтрации после ЧКВ у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Исследование проводили на пациентах, госпитализированных urgently с клиническими признаками острого нарушения коронарного кровообращения в отделение неотложной кардиологии и тромбозиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк).

В наблюдение включили 59 пациентов с ОКС в возрасте от 40 до 90 лет. У всех пациентов в анамнезе имелись данные об ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, требовавшей фармакологической коррекции. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: временной интервал от появления загрудинной боли до поступления в стационар — более 12 часов; уровень креатинина в сыворотке крови при поступлении в стационар — выше 115 мкмоль/л; степень гликирования гемоглобина — выше 6,5%; указания в анамнезе на внутрисосудистое использование йодсодержащих РКС в течение 30 дней до госпитализации; на острые и хронические заболевания почек; на наличие сахарного диабета. Также исключали пациентов с острыми бактериальными и вирусными инфекциями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и злокачественными новообразованиями.

Всем пациентам проводили ЧКВ с внутрисосудистым введением йодсодержащих РКС на основе йопромида в дозе от 100 до 600 мл. Дважды, при поступлении в стационар и на 2-6 сутки после проведения ЧКВ, оценивали уровень сывороточного

креатинина (СК) и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. На основании данных о приросте уровня СК судили о выраженности у пациентов торможения фильтрационной функции почек. При этом изменения почечной фильтрации в пределах одного стандартного отклонения (10,1 мкмоль/л) средней величины показателя при поступлении в стационар (98,2 мкмоль/л) — то есть на 10,3%, — рассматривали как несущественные, соответствующие дисперсии распределения показателя фильтрационной функции почек у включенных в наблюдение пациентов с ОКС. В случаях, когда уровень СК увеличился на 10,3% — 24,9%, пациентов относили к подгруппе с умеренным торможением почечной фильтрации. Пациентов с приростом СК на 25% и более относили к подгруппе с выраженным угнетением клубочковой фильтрации. Эта подгруппа, согласно принятым Стандартам, соответствовала критериям диагностики «контраст-индуцированной нефропатии» [8].

Дополнительно двукратно оценивали интенсивность свободно-радикальных процессов (содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах) и мощность антиокислительного потенциала по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови пациента [3, 4].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного пакета программ STATISTICA (StatSoft.Inc., версия 10.0). Цифровой материал представлен в виде средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование, дизайн которого был одобрен этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, соответствовало этическим принципам проведения клинических испытаний и полностью исключало ущемление интересов больного и нанесение вреда его здоровью. Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов при поступлении в стационар представлена в таблице 1.

Результаты показали, что почти у всех пациентов с ОКС отмечалось угнетение фильтрационной функции почек после проведения ЧКВ. Исходный уровень СК в среднем составил $97,1 \pm 10,0$ мкмоль/л, а средний показатель СКФ — $78,4 \pm 19,2$ мл/мин/1,73м². За период наблюдения в стационаре оба эти показа-

теля изменились статистически значимо. Содержание СК возросло почти на 18% ($p < 0,001$) и достигло значений $114,3 \pm 16,6$ мкмоль/л. Соответственно, расчетный показатель СКФ снизился почти на 14% ($p = 0,002$) — до $67,5 \pm 18,8$ мл/мин/1,73м².

При этом степень выраженности угнетения почечной фильтрации после проведения процедуры ЧКВ у обследованных пациентов различалась (рисунк 1).

Несущественные, менее 10,3% от исходного уровня, колебания клубочковой фильтрации наблюдали

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов

Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients

Показатель/ Index	Значение/ Value
Мужчин/ Men, n (%)	39 (66,1)
Возраст/ Years old, M \pm σ , лет	64,3 \pm 8,5
Индекс массы тела/ Body mass index, M \pm σ , %	29,9 \pm 3,5
Объем вводимого контраста/ The volume of contrast agent administered, M \pm σ , мл	229,3 \pm 59,3
Гликированный гемоглобин/ Glycosylated hemoglobin, M \pm σ , %	4,9 \pm 0,94
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, M \pm σ , %	50,3 \pm 9,4
Доля пациентов с фракцией выброса левого желудочка/ The proportion of patients with left ventricular ejection fraction \leq 45%, n (%)	22(37,3)

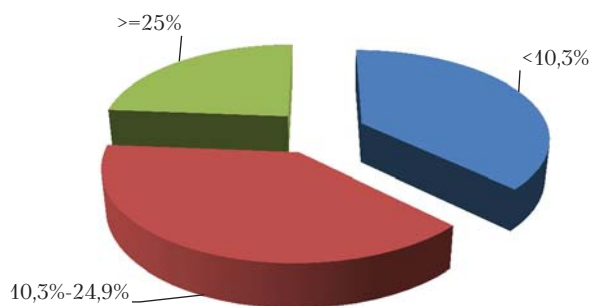


Рисунок 1. Распределение 59 пациентов с острым коронарным синдромом по выраженности торможения фильтрационной функции почек (на графике в %% от уровня при поступлении в стационар) на 2-6 суток после проведения чрескожных коронарных вмешательств

Figure 1. Distribution of 59 patients with acute coronary syndrome on expressiveness of inhibition filtration renal function (in the graph in %% of the level on admission to hospital) for 2-6 hours after percutaneous coronary interventions (PCI)

почти у 40% пациентов. Примерно в стольких же случаях (39% пациентов) отмечено умеренное торможение почечной фильтрации — уровень креатинина в сыворотке крови увеличивался на 10,3% — 24,9% по отношению к значениям показателя на момент поступления в стационар. У остальных 14 пациентов (почти 24% случаев) в течение 2-6 суток после ЧКВ уровень СК превысил исходные значения на 25% и более.

Учитывая тяжесть основного заболевания и произведенные вмешательства, включающие и внутрисосудистое введение РКС, период выбранного наблюдения характеризовался интенсификацией СРО.

Показатель МДА, отражающий скорость липопероксидации, статистически значимо, при $p = 0,032$, возрастал с $10,3 \pm 1,7$ мкмоль/г при поступлении в стационар до $11,0 \pm 1,8$ мкмоль/г на 2-6 сутки после проведения ЧКВ.

Соответственно распространенным представлениям о системно-антисистемных взаимоотношениях между про- и антиоксидантными механизмами [2], следовало бы ожидать у наших пациентов либо истощения антирадикальной защиты, либо же, как проявление адаптивных реакций, напротив, повышение мощности ее компонентов [5]. Однако таких закономерностей в настоящем исследовании отмечено не было. Средний показатель ОАА сыворотки крови на 2-6 сутки после ЧКВ статистически достоверно не отличался от такового при поступлении в стационар — $52,1 \pm 8,3\%$ и $50,6 \pm 9,3\%$, соответственно ($p = 0,342$). Активность СОД имела лишь тенденцию к снижению — $51,4 \text{ E} \pm 24,2 \text{ E}$ при поступлении и $46,6 \text{ E} \pm 19,8 \text{ E}$ на 2-6 сутки после ЧКВ; различия статистически незначимы — $p = 0,241$.

С другой стороны, нельзя исключить, что причиной отмеченной интенсификации перекисного окисления (оценивали по приросту уровня МДА) может выступать недостаточность других, не изученных в настоящей работе, компонентов антирадикальной защиты организма. Таких как активность каталазы, глутатионпероксидазы, обеспеченность организма витаминами и промежуточными продуктами метаболизма с антиоксидантными свойствами.

Риск развития нарушений фильтрационной функции почек статистически достоверно не связан с предшествующим состоянием окислительно-противоокислительной системы. Между интенсивностью перекисного окисления липидов (ПОЛ) — значения МДА при поступлении в стационар — и показателями прироста креатинина не обнаружено статистически значимой корреляционной связи; соответствующий парный коэффициент корреляции составил всего 0,101, при $p = 0,444$.

С другой стороны, значения показателя прироста креатинина на 2-6 сутки после проведения ЧКВ статистически значимо, при $p < 0,001$, коррелируют с уровнями накопившегося за этот же период МДА в эритроцитах пациентов (рисунок 2). Соответствующий коэффициент парной корреляции составил $=0,527$.

Учитывая обнаруженный факт такой корреляционной связи, дополнительно сопоставили средние показатели содержания МДА в эритроцитах в под-

группах пациентов, различающихся выраженностью угнетения фильтрационной функции почек (рисунок 3).

Оказалось, что у пациентов, как с незначительными ($<10,3\%$), так и с умеренными ($10,3\%-24,9\%$) изменениями почечной фильтрации на 2-6 сутки после проведения ЧКВ, практически не изменялось содержание МДА в эритроцитах.

Исходный, при поступлении в стационар, уровень МДА в данных подгруппах составил $10,08 \pm 1,30$ мкмоль/г и $9,93 \pm 1,84$ мкмоль/г, соответственно.

И, напротив, у пациентов с выраженным торможением ($>25\%$) фильтрационной функции почек уровень МДА увеличивался на $18,2\%$ по отношению к исходным значениям — $13,00 \pm 1,13$ мкмоль/г и $11,02 \pm 1,36$ мкмоль/г, соответственно. Среднее значение МДА в этой подгруппе пациентов статистически достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с незначительным и умеренным угнетением почечной фильтрации.

Сопоставление этих трех подгрупп пациентов, различающихся степенью торможения клубочковой фильтрации, показало отсутствие на 2-6 сутки после проведения ЧКВ статистически значимых отличий в значениях изученных показателей антиоксидантной системы — в активности СОД и в показателе ОАА сыворотки крови.

Еще более тесные ($r = +0,572$) и также статистически достоверные корреляционные связи обнаружены и для пары относительных показателей, характеризующих прирост за выбранный период наблюдения уровня креатинина в сыворотке крови и МДА в эритроцитах обследованных пациентов.

С другой стороны, не обнаружено сколь-либо значимой корреляционной связи между выраженностью торможения фильтрационной функции почек и изученными характеристиками антиоксидантного потенциала обследованных пациентов. Коэффициенты парной корреляции значений показателей прироста креатинина на 2-6 сутки после проведения ЧКВ колебались от $-0,047$ (для изменения ОАА) до $-0,243$ (для степени изменения активности СОД).

Ограничениями данного исследования следует считать небольшой объем обследованного контингента, отсутствие группы сравнения, игнорирование особенностей проведенной терапии.

Таким образом, полученные результаты указывают на значимую роль свободно-радикальных процессов в патогенезе угнетения фильтрационной функции почек.

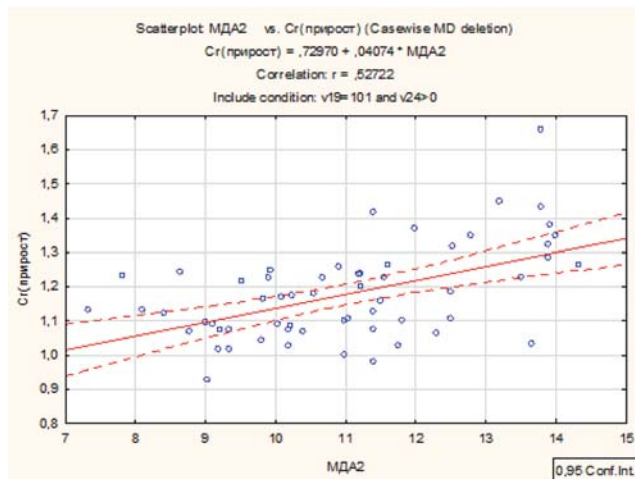


Рисунок 2. Зависимость степени прироста креатинина от содержания МДА (мкмоль/г белка) в эритроцитах на 2-6 сутки после чрескожного коронарного вмешательства у 59 пациентов с острым коронарным синдромом.

Figure 2. Dependence of the degree of increase in creatinine of MDA content (mol/g protein) in erythrocytes for 2-6 days after PCI in 59 patients with acute coronary syndrome.

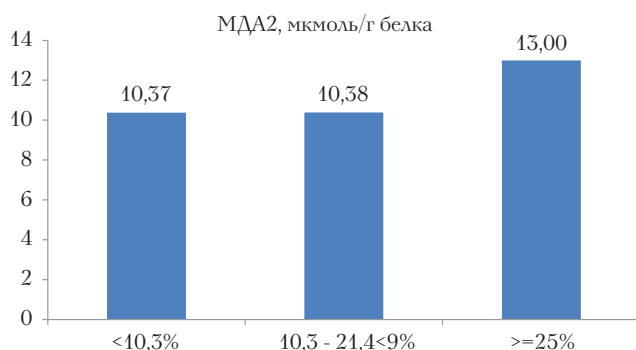


Рисунок 3. Средние показатели содержания МДА в эритроцитах на 2-6 сутки после проведения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов, различающихся степенью торможения фильтрационной функции почек.

Figure 3. Average indices MDA content in the erythrocytes for 2-6 hours after PCI in patients with different degrees of inhibition filtration renal function.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что индивидуальные особенности активации системы свободно-радикального окисления участвуют в патогенетических механизмах торможения клубочковой фильтрации у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергавшихся процедуре чрескожного коронарного вмешательства.

А

Список литературы/ References:

1. Волгина Г.В. Контраст индуцированная нефропатия: патогенез, Факторы риска, стратегия профилактики. Нефрология и диализ. 2006; 8(1): 69-77.
Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategy. Nefrologiya i dializ. 2006; 8(1): 69-77 [in Russian].
2. Зыблев С.Л., Дундаров З.А., Зыблева С.В. Состояние баланса антипрооксидантной системы организма в условиях острой циркуляторной гипоксии (обзор литературы). Хирургия Восточная Европа. 2016; 17(1): 131-143.
Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Zybleva S.V. The balance of antioxidant system of the body in conditions of acute circulatory hypoxia (review). Khirurgiya Vostochnaya Evropa. 2016; 17(1): 131-143 [in Russian].
3. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А., Белов Л.Ц. Иницирование перекисного окисления липидов мембран липосом активированными полиморфноядерными лейкоцитами крови. Бюлл. экспер. биол. 1988; 6: 674-676.
Klebanov G.I., Vladimirova Yu.A., Belov L.Ts. Initiation of lipid peroxidation of liposome membranes by activated polymorphonuclear leukocytes. Byull. eksper. biol. 1988; 6: 674-676 [in Russian].
4. Макаревич О.П., Голиков П.П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний. Лаб. дело. 1983; 6: 24-27.
Makarevich O.P., Golikov P.P. Superoxide dismutase activity in the acute phase of various diseases. Lab. delo. 1983; 6: 24-27 [in Russian].
5. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Каменская О.В., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Оценка окислительного стресса и степени антиоксидантной способности у пациентов с коронарным атеросклерозом. Молекулярная медицина. 2016; 14(2): 56-59.
Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Kamenskaya O.V., Sadovskii E.V., Kurguzov A.V., Chernyavskii A.M., Ragino Yu.I. Estimation of the degree of oxidative stress and antioxidant capacity in patients with coronary atherosclerosis. Molekulyarnaya meditsina. 2016; 14(2): 56-59 [in Russian].
6. Barbieri L., Verdoia M., Schaffer A., Cassetti E., Marino P., Suryapranata H., De L.G. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI. Nutr. Metab Cardiovasc. Dis. 2015; 25(2): 181-186.
7. Devrim E., Cetin M., Namuslu M., Erguder I.B., Cetin R., Durak I. Oxidant stress due to non ionic low osmolar contrast medium in rat kidney. Indian J. Med. Res. 2009; 130(4): 433-436.
8. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int. Suppl. 2006; 100: S11-S15.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 31.05.2016 г.

Острое повреждение почек рентгенконтрастными препаратами — Контраст-индуцированная нефропатия

В течение последних лет значительно рентгенконтрастных препаратов (РКП) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется более 80 миллионов доз РКП, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. КИН является серьезной причиной острого повреждения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике.

1. Определение

Контраст-индуцированная нефропатия — ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного препарата, при исключении других альтернативных причин.

Рекомендации

1.1. Для диагностики КИН целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) (1С) с оценкой стадии тяжести (НГ). КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов или
- повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется наименьшее его значение в течение 3 месяцев.

Комментарий

Контраст-индуцированная нефропатия традиционно определялась как повышение SCr на 25% или на 44 мкмоль/л по сравнению с исходным значением. Критерии ОПП KDIGO являются более жесткими и позволяют диагностировать первую стадию ОПП при повышении SCr на 26 мкмоль/л. Критерии ОПП не были изучены применительно к КИН, но рекомендованы для определения ОПП вне зависимости от этиологии. В случае КИН определение ОПП основывается на изменении уровня SCr, так как критерий олигурии (диурез менее 0,5 мл/час/кг массы тела в течение >6 часов) не распространяется на многие случаи КИН потому, что проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи. Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24-48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, достигает максимума через 3-5 дней, возвращается к исходному уровню через 7-10 дней, но может сохраняться до 3 недель. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8-35% госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования.

*Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю.
Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии.
http://nonr.ru/?page_id=3178*