УДК 616.61-073.75

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ

Л.П. Сарычев, А.Л. Пустовойт, Я.В. Сарычев, С.А. Сухомлин, С.Н. Панасенко

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г.Полтава

Введение. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является наиболее частотой причиной ятрогенной острой почечной недостаточности (ОПН) и, скорее всего, будет увеличиваться по мере расширения использования рентгенологических контрастных веществ (КВ) в урологии, ангиологии и интервенционной кардиологии [1]. Формирование КИН приводит к увеличению сроков госпитализации, затрат на лечение пациентов, развитию хронической почечной недостаточности и повышению смертности. Кроме того, КИН или риск ее развития нередко стают причиной отсрочки или отмены жизненно важных диагностических или лечебных процедур [2].

В 1929 году впервые выполнена в/в урография с помощью йодсодержащего препарата Уроселектан (Schering AG). В 1950-х годах в клиническую практику были внедрены йодсодержащие КВ из группы диатризоатов (Урографин, Верографин, Гипак), которые оказались менее токсичными, но при введении большого объема препарата все же давали значительное количество осложнений. С 1969 года начали применять неионные КВ, что позволило существенно снизить частоту осложнений. В настоящее время в ангиологии используют неионные низкоосмолярные КВ – Йогексол (Омнипак), Йопромид (Ультравист) и др., а также изоосмолярные КВ – Йодиксанол (Визипак) [3].

Выделяют несколько основных факторов, определяющих безопасность КВ: осмолярность, вязкость, гидрофильность, растворимость и электрическая активность (ионность).

Осмолярность определяется числом частиц вещества в растворе. Чем больше данных частиц, тем выше осмолярность. Относительно крови человека, осмолярность которой составляет 280 мОсм/кг H_2O, контрастные препараты могут быть низкоосмолярными, если осмолярность не превышает 1200 мОсм/кг H_2O, высокоосмолярными – выше 1200 мОсм/кг H_2O и изоосмолярными. Высокая осмолярность раствора является неблагоприятным показателем, поскольку при введении гипертоничных растворов в кровь наблюдается расширение сосудов и наступает «сладж-эффект», связанный с повышением осмотического давления. При этом оказывается отрицательное воздействие на эндотелий, кровяные клетки, клеточные мембраны и протеины.

Вязкость – свойство жидкостей, характеризующее сопротивление действию внешних сил, вызывающих их течение. С одной стороны, более высокая вязкость контрастного вещества является положительным фактором, поскольку определяет лучшую контрастность изображения, с другой – отрицательной, т.к. ухудшает микроциркуляцию в почках.

Высокая гидрофильность и низкая липофильность молекулы также являются важными свойствами, поскольку они уменьшают вероятность взаимодействия контрастного вещества с клеткой и, главное, уменьшают вероятность осложнений.

Большое влияние на безопасность того или иного КВ оказывает его ионность. В водной среде ионные КВ распадаются на ионы (диссоциируют), в результате количество частичек вещества удваивается. В отличие от неионных КВ, которые в водной среде не диссоциируют, ионные КВ в силу двукратного увеличения содержания в них отдельных частиц имеют осмолярность вдвое большую, что делает их более опасными для применения.

До сих пор не удалось синтезировать молекулу КВ, которая бы сочетала в себе только положительные свойства, т. е. содержала большое количество атомов йода (для высокого качества изображения), обладала высокой гидрофильностью и растворимостью, небольшой вязкостью и низкой осмолярностью. Поэтому на сегодняшний день в ангиологии отдают предпочтение препаратам с оптимальным соотношением полезных и нежелательных свойств [4].

Как известно, к наиболее частым осложнениям рентгеноконтрастных исследований относят тошноту, рвоту, кожный зуд, крапивницу, анафилактический шок, отек легких и преходящее незначительное снижение функции почек. Последнее, по данным ряда исследователей, имеет место практически у всех пациентов. Однако реальное клиническое значение имеет только КИН, которая развивается у 1–5% пациентов,

что выводит ее на третье место среди причин ОПН в стационаре. Согласно многочисленным наблюдениям, прогрессирование ОПН, с переводом пациентов на программный гемодиализ, отмечается менее чем в 2% случаев. Однако даже небольшое повышение уровня креатинина после рентгеноконтрастного исследования ассоциируют с риском увеличения летальности в обозримом будущем [1, 4, 5].

В группах высокого риска частота формирования КИН составляет 20–50%. При этом необходимость использования гемодиализа достигает 15%. Прежде всего это относится к лицам пожилого и старческого возраста, пациентам с сопутствующим сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечной и почечной недостаточностью. Многие авторы обращают внимание на то, что риск развития КИН многократно увеличивается при критических состояниях [2, 5, 6].

Под КИН понимают острое нарушение функции почек после внутрисосудистого введения КВ (при отсутствии других неблагоприятных факторов). Диагностика КИН может показаться не очень сложной, однако следует принимать во внимание другие причины острого нарушения функции почек, включая атероэмболию, почечную ишемию, влияние других нефротоксичных препаратов. С целью унификации клинических наблюдений диагноз КИН выставляют при условии повышения концентрации сывороточного креатинина на 25% или на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) по сравнению с исходным уровнем [7].

Сегодня при развитии КИН вместо термина «острая почечная недостаточность» чаще используют термин «острое повреждение почек» (ОПП). При этом ОПП рассматривают как синдром, обусловленный быстрым (в течение 48 ч) снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с накоплением азотсодержащих и безазотистых продуктов метаболизма в сочетании с нарушением кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса. Основным критерием ОПП считается повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч или $\geq$ 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Градация ОПП по стадиям в зависимости от уровня сывороточного креатинина представлена в таблице 1 [8].

При ОПП в моче можно обнаружить бурые зернистые цилиндры, эпителий почечных канальцев и невыраженную протеинурию (< 300 мг/сутки). При этом биохимические маркеры повреждения почечных канальцев встречаются и без значимого повышения уровня сывороточного креатинина. Концентрация креатинина в плазме достигает пиковых значений, как правило, в течение 3–5 дней и возвращается к исходному уровню за 7–10 дней. Однако у небольшой группы пациентов функция почек не восстанавливается, и прогрессирует стойкое ее снижение [9].

Главным патогенетическим механизмом КИН считают вазоконстрикцию, приводящую к снижению почечного кровотока и СКФ. Длительная вазоконстрикция афферентных артериол со снижением фильтрационного давления в клубочках неизбежно приводит к последующей ишемии мозгового вещества. Как показали эксперименты на животных, введение КВ сопровождалось увеличением продукции свободных кислородных радикалов, снижением активности антиоксидантных ферментов и прямыми токсическими эффектами медиаторов свободных кислородных радикалов [1, 5, 7].

К доказанным факторам риска развития КИН относят:

– наличие хронической почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин);
– высокую осмолярность КВ;
– большой объем КВ;
– наличие сахарного диабета;
– возраст > 70 лет;
– пересадку почки в анамнезе;
– острый инфаркт миокарда;

Таблица 1

Стадии ОПП согласно рекомендациям KDIGO 12

Стадии ОПП	Уровень сывороточного креатинина	Диурез
I	Повышение уровня сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л или в 1,5–1,9 раза	< 0,5 мл/кг/ч более 6 ч подряд
II	Повышение уровня сывороточного креатинина в 2–2,9 раза	< 0,5 мл/кг/ч более 12 ч
III	Повышение уровня сывороточного креатинина в $\geq$ 3 раза или > 353 мкмоль/л или почечно-заместительная терапия	0,3 мл/кг/ч более 24 ч или анурия длительностью более 12 ч

– сниженный эффективный артериальный объем;

– систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст.;

– застойную сердечную недостаточность;

– цирроз печени;

– нефротический синдром;

– повторное введение рентгеноконтрастного вещества в течение 48 часов.

К предполагаемым факторам риска развития КИН относят:

– артериальную гипотонию в анамнезе;

– артериальную гипертензию;

– острый пиелонефрит;

– множественную миелому;

– гиперпаратиреоз;

– применение перед исследованием нефротоксичных лекарственных препаратов, селективных или неселективных нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, мочегонных средств;

– гипоальбуминемию (< 35 г/л);

– низкую фракцию выброса (< 50%л);

– нежелательные явления в ходе процедуры;

– сложные чрескожные коронарные вмешательства;

– внутриартериальное введение КВ;

– повторное введение КВ в течение 72 часов.

В 2004 году R.Mehran и соавторы предложили схему стратификации риска развития КИН, исходя из которой каждому фактору риска у данного пациента соответствует определенное число баллов (табл. 2). В зависимости от суммы баллов больному присваивается та или иная степень риска формирования КИН с- или без необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ) (табл. 3). При анализе отдаленных результатов оказалось, что при исходно очень высокой степени риска летальность в течение года превысила 30% [10].

Для снижения риска развития КИН было предложено множество препаратов – антиоксиданты, антагонисты аденозина, статины, аскорбиновая кислота, простагландин Е1, допамин, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов, L-аргинин, фуросемид, маннитол и другие [11, 12]. Особенные надежды возлагались на Н-ацетилцистеин (АЦЦ), прием которого пациентами группы высокого риска входил в рекоменда-

Таблица 2

Схема стратификации риска развития КИН по Mehran: расчет количества баллов

Фактор риска	Интегральный показатель
Гипотензия	5
Внутриартериальная баллонная контрпульсация	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст ≥ 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем КВ	1 на каждые 100 мл
Уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л	4
или СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м^2	или
40–60 мл/мин/1,73 м^2	2
20–40 мл/мин/1,73 м^2	4
< 20 мл/мин/1,73 м^2	6

Определения: гипотензия – систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст., по крайней мере, в течение 1 часа, требующее инотропной поддержки; застойная сердечная недостаточность – класс III/IV или отек легких в анамнезе; анемия – исходный гематокрит < 39%/л – для мужчин и < 36%/л – для женщин.

Таблица 3

Схема стратификации риска развития КИН по Mehran: расчет степени риска

Категория риска	Количество баллов	Риск КИН (%)	Риск гемодиализа (%)
Низкий	≤ 5	7,5	0,04
Умеренный	6–10	14,0	0,12
Высокий	11–15	25,1	1,1
Очень высокий	≥ 16	57,3	12,6

ции ряда международных руководств. Предполагали, что профилактический эффект АЦЦ обусловлен связыванием свободных радикалов, уменьшением цитотоксического действия КВ, а также через увеличение синтеза NO – вазодилатацией и улучшением микроциркуляции. Однако данные последних рандомизированных исследований, основанные на большом количестве наблюдений, свидетельствуют о неубедительном профилактическом эффекте препарата. Так, в рекомендациях 2011 года по лечению пациентов с нестабильной стенокардией Американского Кардиологического Общества прием АЦЦ был вычеркнут из списка мероприятий, рекомендуемых для профилактики КИН [13].

Не снижало частоту развития КИН в группах пациентов высокого риска использование превентивного гемодиализа и гемофильтрации после вмешательства. Вместе с тем большинство исследований подтвердило достоверное снижение частоты формирования КИН после гидратации пациента. При этом наиболее важным элементом профилактики КИН считают уменьшение объема вводимого контрастного препарата. Последнее особенно важно для пациентов с исходно васоким уровнем креатинина [14].

Рекомендуемое максимальное количество КВ для введения при нормальной почечной функции рассчитывается по формуле [13]:

Макс. объем КВ в мл = вес (в кг) х 5 .

При почечной дисфункции:

Макс. объем КВ в мл =
= клиренс креатинина (мл/мин) х 5 .

У пациентов группы высокого риска изоосмолярный димер Йодиксанол (Визипак) является более безопасным, чем низкоосмолярные мономеры Йогексол (Омнипак) или Йопромид (Ультравист). Тем не менее, большая вязкость Йодиксанола (Визипака) может быть одним из факторов риска ОПП. Вводимый препарат следует подогреть перед исследованием до температуры 37 °С [4].

Использование КВ у пациентов с электролитными нарушениями в состоянии шока или застойной сердечной недостаточности допускается только по жизненным показаниям (например, при остром инфаркте миокарда). Не следует выполнять рентгенохирургические вмешательства у плановых пациентов до тех пор, пока не будут скорректированы гемодинамические нарушения и уровень электролитов в сыворотке крови. Кроме того, как минимум за двое суток перед введением КВ должны быть отменены потенциально нефротоксичные препараты – нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и др. Если пациент с сахарным диабетом принимает метформин, а СКФ находится на уровне > 45 мл/мин, то коррекцию лечения не проводят. В случаях, когда показатель СКФ находится в диапазоне 30–44 мл/мин, следует прекратить прием препарата за 48 ч до процедуры и возобновить его через 48 ч после исследования при условии отсутствия признаков нарушения функции почек (на период проведения исследования контролировать гипергликемию можно альтернативными способами). При снижении СКФ до ≤ 30 мл/мин прием метформина противопоказан [8, 12, 13].

В рамках профилактики КИН эксперты Европейского общества урогенитальной радиологии рекомендуют перевести пациента из группы повышенного риска с перорального на внутривенный режим гидратации. Оптимально проводить в/в гидратацию физиологическим раствором натрия хлорида со скоростью 1 мл/кг/ч (максимум 100 мл/ч) в течение 6 ч до и 6 ч после рентгеноконтрастного исследования в комбинации с пероральным приемом АЦЦ в дозе 600–1200 мг. При хронической сердечной недостаточности или фракции выброса левого желудочка менее 40% следует проводить инфузию со скоростью 0,5 мл/кг/ч (максимум 50 мл/ч) за 6–12 ч до и 6–12 ч после исследования. Гидратацию можно осуществлять гидрокарбонатом натрия, приготовленного путем смешивания 308 мл 4,2%-ного раствора гидрокарбоната натрия и 692 мл 5%-ного раствора глюкозы. Полученную смесь вводят со скоростью 3 мл/кг/ч (максимум 300 мл/ч) в течение 1 ч до и 1 мл/кг/ч (максимум 100 мл/ч) на протяжении 6 ч после вмешательства под контролем уровня гликемии [8].

Приводим клиническое наблюдение: больной П., 32 г., страдает мочекаменной болезнью с 2000 г. В анамнезе отхождение конкрементов из мочевыводящих путей. В 2008 г. перенес операции по удалению конкрементов правой и левой почек.

В связи с рецидивным камнеобразованием, множественными конкрементами обеих почек и блокирующим конкрементом левого мочеточника 13.11.2014 г. проведена контактная лазерная уретеролитотрипсия с эндопиеловезикальным стентированием. В послеоперационном периоде отмечает отхождение с мочой осколков конкремента. 22.11.2014 г. выполнена контрольная КТ

с болюсным контрастированием (ультравист-370). Правая почка обычных размеров, толщина паренхимы в пределах нормы, выявлены 2 конкремента в средней чашечке 30 мм и 45 мм, мочеточник не расширен, конкрементов не содержит. Левая почка обычных размеров, толщина паренхимы в пределах нормы, выявлены 6 конкрементов – по 2 в верхних, средних и нижних чашечках от 15 до 55 мм. Выявлен стеноз устья левой почечной артерии до 60%.

На 3-и–5-е сутки после исследования отмечает боли в поясничной и эпигастральной области, уменьшение количества мочи до 300 мл, общую слабость, тошноту, жажду. Госпитализирован в урологическое отделение. Исключен механический характер олигоанурии и больной переведен в нефрологическое отделение.

При поступлении: в общем анализе крови эр. – 1, 92x10^{12}/л, гемоглобин – 57 г/л., креатинин крови – 1046 мкмоль/л, мочевина – 26 ммоль/л, КФ – 3 мл/мин, в общем анализе мочи удельный вес – 1020, белок – 2,4 г/л, эритроциты – неизмененные на все п/з, лейкоциты – 0–1 в п/з. Паратгормон – 152,8 пг/мл (при N 15,0–65,0).

Диагноз: первичный гиперпаратиреоз. Мочекаменная болезнь, множественные конкременты обеих почек. Хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение. Контраст-индуцированная нефропатия. Острое повреждение почек III ст. ХПН IV. Вторичная нормохромная анемия.

В связи с нарастанием уремии проводились сеансы острого гемодиализа, которые на время снижали уровень креатинина.

В связи с прогрессированием почечной недостаточности переведен на программный бикарбонатный гемодиализ.

Выводы

1. Использование современных КВ является относительно безопасным в общей популяции пациентов. Тем не менее, перед проведением рентгенологических исследований с болюсным введением большого объема КВ показана оценка степени риска КИН.

2. В группах высокого риска показаны превентивные меры профилактики КИН.

3. Несмотря на расширение представлений об эпидемиологии и патофизиологии КИН, лишь некоторые превентивные меры снижают ее частоту. При подозрении на ОПП необходима консультация нефролога для определения профиля отделения и выбора лечебной тактики.

Список литературы

1. Gleeson T., Bulugahapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy // Am. J. Roentgenol. – 2004. – V. 283, N 6. – P. 1673–1689.

2. Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R. et a1. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary pгocedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V. 36, N 6. – P. 1542–1548.

3. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // Brit. J. Radiol. – 2003. – V. 76. – P. 513–518.

4. Morcos S.K. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far // Clin. Radiol. – 2004. – V. 59. – P. 381–389.

5. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // CMAJ. – 2005. – V. 24. – P. 172.

6. Safirstein R., Andrade L., Vieira J.M. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 343. – P. 210–212.

7. Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S. Contrast nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – V. 11, N 1. – P. 177–182.

8. Колесник Н.А. Острое контраст-индуцированное повреждение почек: что изменилось? // Здоров'я України. – 2015. – № 2. – С. 20–21.

9. Sterner G., Nyman U., Valdes T. Low risk of contrast-medium-induced nephropathy with modern angiographic technique // J. lntern. Med. – 2001. – V. 250, N 5. – P. 429–434.

10. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – V. 44. – P. 1393–1399.

11. Vaitkus P.T. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure // Am. Heart. J. – 2000. – V. 139. – P. 1000–1008.

12. Barrett B.J., Parfrey P.S. Preventing nephropathy induced by contrast medium // N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 354, N 4. – P. 379–386.

13. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina / Non–STElevation Myocardial Infarction // Circulation. – 2011. – V. 123. – P. 2039–2040.

14. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl.J. Med. – 2003. – V. 348, N 6. – P. 491–499.

Реферат

КОНТРАСТ-ІНДУКОВАНА НЕФРОПАТІЯ

Л.П. Саричев, Г.Л. Пустовойт,
Я.В. Саричев, С.А. Сухомлін,
С.М. Панасенко

Контраст-індукована нефропатія (КІН) є найбільш частою причиною ятрогенної гострої ниркової недостатності (ГНН), і, швидше за все, частота її буде збільшуватися по мірі розширення використання рентгенографічних контрастних речовин (КР) в урології, ангіології та інтервенційній кардіології. Гостре пошкодження нирок (ГПН) призводить до збільшення термінів госпіталізації, витрат на лікування пацієнтів, розвитку ХНН та підвищення смертності. У статті проведений детальний аналіз факторів безпеки КР та факторів ризику ГПН. Наведене власне спостереження розвитку КІН у хворого із первинним гіперпаратиреозом. Розуміння факторів ризику формування КІН у окремих категорій хворих дозволяє завчасно попередити розвиток ятрогенних ускладнень при збереженні високої інформативності досліджень.

Ключові слова: контрастні речовини, контраст-індукована нефропатія, гостре пошкодження нирок, фактори ризику, профілактика.

Адреса для листування

Сарычев Леонид Петрович
36011, г. Полтава, ул Шевченко, 23.
E-mail: leonid.sarychev@gmail.com

Summary

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

L.P. Sarychev, H.L. Pustovoyt,
Ya.V. Sarychev, S.A. Sukhomlyn,
S.M. Panasenko

Contrast-induced nephropathy (CIN) is the most common cause of iatrogenic acute renal failure (ARF), and, most of all, its frequency will increase as the result of wide use of radiographic contrast agents (CA) in urology, interventional cardiology and angiology. The acute kidney injury (AKI) results in increased length of hospitalization, the cost of treatment, development of chronic renal failure and increased mortality. The article gives detailed analysis of the factors of CA safety and risk factors for AKI. Authors present own observations of CIN case in patient with primary hyperparathyroidism. Understanding of the risk factors for CIN in certain categories of patients allows to prevent the iatrogenic complications retaining highly informativeness of study.

Key words: contrast agents, contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, risk factors, prevention.