

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, 2007
УДК 616.61-02:616-073.75

И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.А. Добронравов

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНАЯ НЕФРОПАТИЯ

I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov

RADIOCONTRAST NEPHROPATHY

Кафедра нефрологии и диализа, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: рентгеновские контрасты, почки, острая почечная недостаточность.

Key words: radiocontrasts, kidneys, acute renal failure.

Под рентгеноконтрастной (РКН) или контрастированной нефропатией (КИН) понимается нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) в течение 48 часов после выполнения рентгеноконтрастного исследования при отсутствии других причин, которые могут привести к повышению Scr. При этом у 80% пациентов с РКН нарастание уровня креатинина происходит в первые сутки после введения контраста [1–3].

Некоторые авторы, определяя понятие РКН, пролонгируют срок регистрации нарастания концентрации сывороточного креатинина до трех суток после введения рентгеновского контраста.

Тем не менее, в ряде случаев РКН может приводить к крайне тяжелым последствиям (см. ниже). В связи с различиями в отношении прогноза, на наш взгляд, все случаи РКН целесообразно подразделять на проявляющиеся:

- неолугоурической (только транзиторное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и/или преходящее снижение СКФ) острой почечной недостаточностью (ОПН);
- олигоурической ОПН, не потребовавшей заместительной почечной терапии;
- олигоурической ОПН, потребовавшей заместительной почечной терапии.

Механизмы нефротоксического влияния йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС) известны далеко не полностью [1–4].

Предполагают, что в негативном воздействии рентгеновских контрастов на почки имеет значение ряд факторов: прямое токсическое действие рентгеновских контрастов на клетки почечных канальцев, изменения почечной гемодинамики при

введении РКС и исходное состояние объемного статуса организма (гиповолемия).

Прямое токсическое действие рентгеновских контрастов, возможно, отчасти связано с высокой осмолярностью большинства рентгеноконтрастных препаратов. При этом надо учитывать, что современные контрасты свободно фильтруются в гломерулярных капиллярах, но почти не секретируются и не реабсорбируются в почечных канальцах (хотя небольшой объем трансбулярного транспорта, по-видимому, у некоторых РКС есть). Поэтому концентрация рентгеновского контраста в моче может в 50–100 раз превышать его концентрацию в плазме крови. Все это, помноженное на высокую осмолярность некоторых контрастов, создает мощный эффект осмотической токсичности (отток интрацеллюлярной жидкости во внешнюю среду с повреждением структур цитоскелета и мембран или, попросту говоря, необратимое сморщивание клеток). Клетки почек лучше адаптируются к изменениям тоничности внеклеточной жидкости, чем клетки других органов или тканей. Но это, прежде всего, относится к клеткам внутреннего мозгового вещества. Поэтому в условиях осмотической перегрузки вероятность повреждений клеток других отделов почек достаточно велика.

Отмеченная выше возможность трансбулярного транспорта некоторых РКС, например, канальцевая секреция йогексола в почках крыс, может создать дополнительные предпосылки для развития повреждений почек. В этой ситуации активный транспорт контрастного препарата увеличивает расход энергии, что может спровоцировать развитие кислородного истощения и в условиях осмотической перегрузки усугубить нежелательные ге-

динамические последствия применения РКС (см. ниже).

В экспериментальных исследованиях также показано, что на фоне введения РКС увеличивается продукция свободных радикалов кислорода и снижение активности систем антиоксидантной защиты, что, естественно сопровождается цитотоксическими эффектами. Предполагается, что данное звено патогенеза отчасти может блокироваться назначением препаратов с антиоксидантными свойствами (АЦЦ, аскорбиновая кислота – см. ниже).

Изменения почечной гемодинамики при РКН. В первое время после введения контраста (2-3 ч) наблюдается кратковременное нарастание почечного кровотока и СКФ. Причины данного явления не совсем понятны. Скорее всего, их можно связать с подавлением механизма канальце-клубочковой обратной связи на фоне резкого повышения осмолярности тубулярной жидкости, притекающей к области *macula densa*. Кратковременная фаза почечной вазодилатации сменяется продолжительным периодом ренальной вазоконстрикции, что, собственно, и определяет развитие РКН. Причины данного явления также выяснены не окончательно, но в этом периоде наблюдается повышение активности почечных вазоконстрикторов: вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина, аденозина и др. и уменьшение вазодилатации, опосредованной простагландинами и оксидом азота. Все вместе, естественно, ведет к нарастанию констрикции почечных сосудов, которая усиливается на фоне состояний, связанных с уменьшением эффективного объема внеклеточной жидкости (застойная сердечная недостаточность и др.). Дальнейший механизм повреждения почек при РКН, скорее всего, не отличается от свойственного любому варианту острого тубулярного некроза ишемической этиологии. При этом наблюдается: усиление апоптоза клеток канальцевого эпителия, нарушение состояния молекул адгезии, слущивание тубулярных клеток в просвет канальца и последующее там их «склеивание». Далее возникает обструкция канальцев и утечка тубулярной жидкости через их «облысевшие» участки и, в конечном итоге, резкое снижение фильтрационной способности почек.

Кроме того, почечная вазоконстрикция на фоне введения РКС сопровождается преимущественным нарастанием тонуса эфферентной артериолы, что, естественно, снижает кровоток в перигломерулярных капиллярах и приводит к наиболее выраженной ишемии наружной медуллы. Принято считать, что структуры, расположенные именно в этой

анатомической зоне почек, подвергаются наибольшим повреждениям при РКН.

Предполагают также, что в развитии медулярной ишемии определенную роль может сыграть повышение вязкости крови на фоне введения РКС, замедляющее кровоток в постгломерулярных сосудах, имеющих очень малый диаметр.

В настоящее время в мире наблюдается непрерывный рост числа рентгеноконтрастных процедур, связанный, прежде всего, с бурным развитием сосудистой хирургии. Сами процедуры становятся все сложнее, что нередко сопровождается увеличением объема вводимых рентгеновских контрастов. Нарастает и число больных с наличием факторов риска, которым проводятся рентгеноконтрастные исследования.

На начало нынешнего столетия только в США выполнялось более одного миллиона рентгеноконтрастных процедур в год. При этом частота РКН, по некоторым данным, превышала сто пятьдесят тысяч в год. В тех же США РКН считается третьей по частоте причиной внутрибольничной ОПН. В общей популяции госпитализированных пациентов частота РКН варьирует от 1 до 6%, тогда как при наличии серьезных факторов риска (см. ниже) РКН может развиваться более, чем в 50 % случаев. По другим данным, у людей с нормальной функцией почек РКН также развивается редко (0-5%), тогда как у пациентов с сахарным диабетом (СД) и умеренным снижением почечной функции ее частота составляет 9-40%, а у больных со значительной выраженностью почечной дисфункции достигает 50-90% [5,6].

К счастью, тяжелые случаи РКН, сопровождающиеся выраженной ОПН, в том числе требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), все же встречаются довольно редко (табл. 1). Однако в этих случаях внутрибольничная летальность очень высока (см. табл. 1).

Еще одним важным моментом считается то, что развитие РКН, даже не сопровождающееся выраженной ОПН, может ассоциироваться с ухуд-

Таблица 1
Частота РКН, требующей проведения гемодиализа

Автор	Год	Число больных	Частота диализа, %	Летальность у больных на диализе, %
McCullough	1997	3695	0,5	37,0
Gruberg	2000	12054	0,4	25,5
Levi	1996	16248	1,1	34,0
Rialp	1996	1087	5,9	71,5
Andersson	1993	2009	1,2	44,0
Chretow	1997	43642	1,1	63,7
Joachimsson	1989	5181	1,4	57,0

шением отдаленного прогноза. Например, четырехлетняя выживаемость у пациентов после коронароангиопластики, перенесших и не перенесших РКН (нарастание $\text{Scr} > 44,2$ мкмоль/л после процедуры) оказалась достоверно меньше, по сравнению с теми, у которых этого не наблюдалось. Двухлетняя выживаемость у лиц с РКН, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), не превышает 19%.

Наконец, важным следствием нарастания частоты РКН является то, что она становится серьезной причиной роста затрат на здравоохранение. Например, даже транзиторное нарастание концентрации сывороточного креатинина, в среднем, вело к увеличению пребывания пациента в отделении интенсивной терапии на три или более дней и общего койко-дня на четверо или более суток.

С позиций современной превентивной нефрологии профилактические меры занимают основное место в предупреждении негативных последствий применения йодсодержащих рентгеновских контрастов [7–10].

Тем не менее, разделение мер по профилактике РКН на «первичные» и «вторичные» условно.

К первичной профилактике можно отнести следующее:

- Проведение рентгеноконтрастной процедуры только по строгим показаниям.
- Выявление и стратификация факторов риска РКН.
- Адекватный выбор объема и вида контрастного вещества.
- По возможности отказ от повторных и множественных рентгеноконтрастных исследований.
- Отмена нефротоксичных препаратов перед рентгеноконтрастным исследованием.
- По возможности использование альтернативных методов визуализации или альтернативных контрастов.

Учет и оценка выраженности факторов риска является краеугольным камнем при выборе мер профилактики РКН.

Факторы риска рентгеноконтрастной нефропатии:

- Наличие заболевания почек ($\text{СКФ} < 60$ мл/мин)
- Пожилой возраст (> 70 лет)
- Сахарный диабет
- Высокая протеинурия
- Нефротический синдром
- Застойная сердечная недостаточность
- Артериальная гипертензия
- Множественная миелома
- Гиповолемия
- Дегидратация

- Цирроз печени
- Атопическая аллергия, астма
- Сепсис
- Анемия
- Заболевания периферических сосудов
- Гиперурикемия
- Гиперхолестеринемия
- Нефротоксические препараты: НПВС, диуретики, особенно фуросемид, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, препараты платины, сульфаниламиды, ИАПФ (?)
- Вид контраста, способ введения
- Большой объем контраста
- Гипотония во время процедуры или стойкая гипотензия
- Жировая эмболия во время процедуры
- Множественные процедуры
- Осложнения при предыдущем применении
- Внутриаортальная контрпульсация

Часть критериев, приведенных выше, требует определенных комментариев.

Функциональное состояние почек. По общему мнению, первоначальное состояние функции почки является важнейшим детерминантом последующего развития РКН. Вероятность нарастания выраженности почечной дисфункции после рентгеноконтрастного исследования увеличивается практически экспоненциально в зависимости от исходного состояния функции почек. Таким образом, при сниженной функции почек риск развития РКН возрастает многократно. Данное положение подтверждают очень многие исследования, однако они же дают основания считать, что риск развития РКН у больных с нормальной функцией почек до проведения рентгеноконтрастной процедуры крайне низок (см. выше). При этом у таких пациентов практически никогда не развивается тяжелой ОПН, требующей ЗПТ.

При оценке функционального состояния почек в плане прогноза развития РКН в большинстве случаев критическим уровнем нормальной функции органа считается концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл (132,8 мкмоль/л) или значение расчетной СКФ менее 60 мл/мин. Эти критерии не вполне согласуются с действующими в современной нефрологии оценками тяжести почечной дисфункции. Однако их придерживается большинство исследователей данной проблемы. С другой стороны, Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) рекомендует несколько иные показатели: Scr – более 120 мкмоль/л, СКФ – менее 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела.

Сахарный диабет. Проведенные исследова-

ния привели к противоречивым результатам в отношении того, является ли это заболевание само по себе независимым фактором риска развития РКН.

В основном принято считать, что наличие СД без нарушения функции почек (см. критерии, приведенные выше) не считается значимым фактором риска развития РКН. В то же время нет сомнений в том, что диагноз СД при наличии диабетической нефропатии со снижением СКФ значительно увеличивает риск дальнейшего ухудшения функции почек после введения рентгеноконтрастных препаратов. По-видимому, пациентов с СД все же следует относить к группе высокого риска, поскольку есть данные о том, что у них уровень летальности при развитии РКН выше, чем у больных без СД.

Множественная миелома. Полагают, что при множественной миеломе на фоне введения рентгеновских контрастов развивается блокада канальцев вследствие преципитации препаратов с белком Тамма-Хорфалла, другими аномальными протеинами и слущенными канальцевыми клетками. При этом слущивание может происходить вследствие ишемии и прямого токсического действия РКС, в том числе за счет их влияния на молекулы адгезии. Тем не менее, при отсутствии дегидратации и других факторов риска РКН при множественной миеломе встречается не столь уж часто (0,6-1,25% случаев). В то же время риск резко возрастает при наличии у больных гиперурикемии, гиперкальцие-

мии, амилоидоза, уменьшения эффективного объема внеклеточной жидкости, болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов, часто встречающихся у пациентов с множественной миеломой. Эти обстоятельства обязательно должны учитываться при выборе тактики обследования таких больных.

Стратификация факторов риска РКН. У всех больных, которым предполагается проведение рентгеноконтрастной процедуры, должна быть оценена степень риска развития РКН.

В настоящее время для этих целей могут быть использованы несколько подходов. Согласно рекомендациям ESUR, вероятность появления РКН считается высокой при наличии у пациента снижения функции почек (см. выше), сахарного диабета или сочетания любых трех или более обстоятельств, приведенных ниже:

- Возраст более 70 лет
- Сахарный диабет
- Повторные рентгеноконтрастные процедуры
- Застойная сердечная недостаточность
- Цирроз печени
- Нефротический синдром
- Заболевания периферических сосудов
- Диуретики (особенно фуросемид)
- НСПВС, циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин и др.
- Артериальная гипертензия
- Гиперурикемия и гиперхолестеринемия
- Множественная миелома.

Таблица 3

**Стратификация риска развития острого снижения функции почек
после чрескожного коронарного вмешательства**

Фактор риска		Число баллов	
Снижение уровня систолического АД < 80 мм рт. ст. длительностью более 1 ч, инотропная поддержка или внутриаортальная контрпульсация в течение 24 ч после процедуры		5	
Применение внутриаортальной контрпульсации		5	
Сердечная недостаточность III-IV ФК (по NYHA), отек легких в анамнезе или их сочетание		5	
Возраст более 75 лет		4	
Гематокрит менее 39% (мужчины) или менее 36% (женщины)		3	
Сахарный диабет		3	
Объем РКС		1 для каждых 100 мл	
Scr > 133 мкмоль/л или СКФ (по MDRD)		4	
40-60 мл/мин/1,73 м ²		2	
20-39 мл/мин/1,73 м ²		4	
< 20 мл/мин/1,73 м ²		6	
Категория риска	Сумма баллов риска	Риск увеличения уровней Scr > 25% или > 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	5	7,5	0,04
Умеренный	6-10	14	0,12
Высокий	11-15	26,1	1,09
Очень высокий	16	57,3	12,6

Таблица 4

Стратификация риска развития острого снижения функции почек (рост $\text{Scre} \geq 88,4$ мкмоль/л после чрескожного коронарного вмешательства)

Фактор риска	Число баллов
Клиренс креатинина < 60 мл/мин,	2
Применение внутриаортальной контрпульсации	2
Проведение рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям	2
Застойная сердечная недостаточность	1
Гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Заболевания периферических сосудов	1
Объем РКС > 260 мл	1

Примечание. При сумме баллов ≤ 1 РКН не развивается; при сумме баллов ≥ 9 РКН развивается у 26% больных.

Кроме того, предложены (и продолжают предлагаться) различные оценки степени риска РКН в баллах, например, представленные в табл. 3 и 4.

Вид контраста, доза, путь введения, повторные рентгеноконтрастные исследования являются существенными факторами риска РКН.

В настоящее время доступны разные рентгеновские контрасты (табл. 5).

Внедренные в медицинскую практику до 1969 г. йодсодержащие органические РКС представляют собой соли, диссоциирующие в водных растворах, что, помимо прочего, увеличивает их осмоляльность, которая превышает 1500 мосм/кг H_2O . Препараты второй генерации (неионные, низкоосмолярные – см. табл. 5) имеют осмоляльность 600–850 мосм/кг H_2O . Наконец, самыми современными рентгеноконтрастными средствами являются низкоосмолярные неионные препараты, практически изотоничные плазме крови (осмоляльность ~ 290 мосм/кг H_2O). Представителем данного класса рентгеновских контрастов является йодиксанол (визипак).

Помимо этого по химической структуре РКС делятся на мономеры и димеры. К последним из указанных в табл. 5, относятся только йоксоглат и йодиксанол.

Согласно имеющимся свидетельствам в популяциях больных с высоким риском РКН (пациенты с имеющейся почечной недостаточностью или диабетом), как низкоосмолярные, так и изоосмолярные контрасты приводят к уменьшению риска развития нефропатии по сравнению с высокоосмолярными препаратами.

Более сложным является вопрос о преимуществах низкоосмолярных РКС перед высокоосмолярными. Во всяком случае, у лиц с нормальной функцией почек различия в частоте РКН при применении низкоосмолярных контрастов и йодиксанола обнаружено не было. Тем не менее, результаты исследования NERHRIC показали, что вероятность развития РКН у больных из групп высокого риска при применении йодиксанола в 11 раз меньше, чем при применении йогексола. Дальнейшие разработки, скорее, подтвердили несколько меньшую потенциальную нефротоксичность низкоосмолярных РКН перед высокоосмолярными, хотя результаты их были отнюдь не столь впечатляющими, как исследования NERHRIC. Например, данные, приведенные в одном из недавних метаанализов, показали, что частота встречаемости РКН после применения йодиксанола и низкоосмолярных РКН в общей группе больных составила: 1,4% против 3,5% ($p < 0,001$); у пациентов с ХБП: 2,8% против 8,4% ($p = 0,001$), а при сочетании ХБП с СД: 3,5% против 15,5% ($p = 0,003$). С другой стороны в исследовании CARE, вообще, не было обнаружено значимых преимуществ йодиксанола перед высокоосмолярным контрастом йопамидолом у пациентов из групп высокого риска.

К сожалению, несмотря на более низкую токсичность и лучшую переносимость, неионные контрасты из-за высокой стоимости в России и ряде других стран пока не вытеснили полностью ионные РКС.

Доза контраста коррелирует с частотой нефротоксичности. При этом средний объем вводимого РКС при диагностической коронарографии составляет примерно 100 мл, при эндоваскулярных опе-

Таблица 5

Наиболее распространенные рентгеновские контрасты

Контраст	Осмоляльность	Ионный или не ионный	Коммерческое название
Диатризоат (амидотризоат)	Высокая (1530 мосм/кг H_2O)	Ионный	Урографин Верографин Тразограф Гипак и др.
Йоксаглат	Низкая (580 мосм/кг H_2O)	Ионный	Гексабрис
Йодиксанол	Изо- (290 мосм/кг H_2O)	Неионный	Визипак
Йогексол	Низкая (640 мосм/кг H_2O)	Неионный	Омнипак
Йопамидол	Низкая (616 мосм/кг H_2O)	Неионный	Йопамиро
Йоверсол	Низкая (645 мосм/кг H_2O)	Неионный	Опфирей
Йопромид	Низкая (610 мосм/кг H_2O)	Неионный	Ультравист

ративных вмешательствах на коронарных сосудах может достигать 250-300 мл и более. Однако при введении менее 100 мл контраста осложнения со стороны почек возникают редко. В связи с этим предложены формулы, позволяющие рассчитать объем вводимого контраста в зависимости от состояния функции почек, например:

$$\text{Объем вводимого контраста}_{\text{мл}} = 5 \times [\text{MT}_{\text{кр}} / \text{Scr}_{\text{мкмоль/л}} / 88,4]$$

По данным одного из исследований, только у двух процентов пациентов, у которых объем вводимого контраста ограничивался рассчитанным, развилась РКН. У больных с неконтролируемым количеством вводимого контраста РКН была отмечена в 26% случаев.

Способ введения РКС тоже имеет немаловажное значение в плане развития РКН. При внутриартериальном введении препарата это осложнение регистрируется гораздо чаще, чем при внутривенном. Например, Q.A. Rao и J.H. Newhouse привели такие данные: только в 40 (1,3%) из 3081 проанализированных ими публикаций, описаны пациенты, которым контраст вводили внутривенно. Лишь в двух исследованиях с внутривенным введением контраста имелись контрольные группы из больных, не получавших РКС. Частота постконтрастной нефропатии в этих наблюдениях не отличалась существенно от частоты ОПН в контрольных группах [11].

Важно, однако, что вероятность появления РКН при артериальном введении рентгеноконтрастного препарата не зависит от того, какая сосудистая область исследуется (коронарные сосуды, почки, сосуды конечностей).

Наконец, весьма негативную роль играют повторные рентгеноконтрастные исследования. По возможности не следует проводить повторную рентгеноконтрастную процедуру до тех пор, пока концентрация сывороточного креатинина не вернется к исходному уровню. Желательный интервал между исследованиями составляет 2-3 недели, минимальный – 5 суток. *Наиболее опасно повторное введение контраста в течение ближайших 48 ч после предыдущего.*

Проведение рентгеноконтрастной процедуры на фоне приема представленных выше и других потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов значительно увеличивает риски РКН. *По общему правилу, нефротоксичные препараты должны отменяться как минимум за двое суток перед рентгеноконтрастным исследованием.* Отдельную проблему представляет прием ин-

гибиторов ангиотензин I-превращающего фермента. Этот вопрос более подробно будет рассмотрен далее.

Что касается альтернативных рентгеновских контрастов, то выбор тут невелик. Таким веществом, по сути, является двуокись углерода. Углекислый газ может использоваться в качестве единственной контрастной среды или в сочетании с небольшими дозами йодсодержащих контрастов. Нефротоксичность CO_2 минимальна или вообще отсутствует, однако применение данного газа в качестве рентгеноконтрастного агента для получения удовлетворительного качества изображения требует наиболее современных технологий (дигитальная сабтракционная ангиография). С другой стороны существенным ограничением в использовании двуокиси углерода в рентгеноконтрастных процедурах является ее выраженная нейротоксичность, при непосредственном введении в сосуды мозга или при наличии внутрисердечного шунта «справа-налево». Поэтому CO_2 может применяться только в исследованиях областей, расположенных ниже диафрагмы.

Иногда, хотя далеко не всегда, необходимую информацию можно получить, заменяя рентгеноконтрастные исследования другими методами: ультразвуковыми, компьютерной томографией (КТ) – без использования рентгеновских контрастов или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Отдельного внимания заслуживает МРТ. Парамагнитные контрастные агенты, которые обычно вводятся внутривенно, при МРТ играют ту же роль, что и йодсодержащие рентгеновские контрасты при КТ или ангиографии. Большинство МР-контрастов, используемых в клинической практике, представляют собой хелатные соединения тяжелого металла – гадолиния. При этом ренальный путь выведения для данных препаратов является основным. Вопрос о нефротоксичности контрастов на основе гадолиния остается спорным. Результаты ряда исследований показали, что хелаты гадолиния, по крайней мере в низких дозах, не обладают или почти не обладают нефротоксичностью. В то же время данные, полученные в других наблюдениях, в которых высокие дозы МР-контрастов сравнивались с введением йогексола, выявили практически идентичную частоту нефротоксичности у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ($\text{Scr} \sim 283$ мкмоль/л). С другой стороны, помимо потенциальной нефротоксичности, хелаты гадолиния могут способствовать развитию еще одного крайне неприятного осложнения, т. н. «нефрогенного системного фиброза (НСФ)». Тяжесть данного осложнения оказывается более выражен-

ной у больных, получающих терапию гемодиализом или имеющих исходные значения расчетной СКФ менее 30 мл/мин. В данной связи некоторые авторы рекомендуют у таких больных предпочесть риск РКН при введении йодсодержащих рентгеновских контрастов, использовав весь комплекс профилактических мер, риску нарастания тяжести НСФ при применении препаратов гадолиния. Скорее всего МРТ с использованием контрастов на основе гадолиния, в настоящее время можно рассматривать в качестве альтернативного метода, в основном, у пациентов с аллергией на йодсодержащие рентгеновские контрасты.

Подходы к «вторичной» профилактике РКН иногда подразделяют на: *имеющие «надежные» доказательства; подходы, эффективность которых возможна; подходы, эффективность которых сомнительна и перспективные подходы, требующие подтверждения* (по другой градации – методы «с аргументированными клиническими доказательствами», методы с «противоречивыми клиническими доказательствами», методы с «ограниченными клиническими доказательствами»). Подобные классификации представляются нам не вполне приемлемыми, хотя бы потому, что использование того же N-ацетилцистеина (АЦЦ) может относиться, как к способам, «*имеющим надежные доказательства*», так и к методам с «*противоречивыми клиническими доказательствами*».

Гидратация. По общему мнению, подтвержденному результатами многих исследований, адекватная гидратация остается наиболее надежным методом профилактики РКН. В то же время сведения о способах, объеме и длительности гидратации остаются довольно противоречивыми. При этом используются методы как перорального, так внутривенного введения жидкости. Среди имеющихся рекомендаций существует, например, такая: 0,45% раствор NaCl в/в – 1 мл/кг/ч за 12 ч до проведения рентгеноконтрастной процедуры и 12 ч после (желательно поддерживать уровень диуреза примерно 150 мл/ч).

Другие авторы приводят сведения о преимуществе изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия над полуизотоническим (0,45%). Понятно, что на практике реализовать схемы с инфузией изотонического или полуизотонического растворов в течение 24 ч непросто. Поэтому применяют и схемы с меньшей продолжительностью инфузий, например, 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры. Учитывая быструю всасываемость жидкости в желудочно-кишечном

тракте, возникает резонный вопрос о проведении пероральной гидратационной профилактики. Тем более, рекомендации ESUR предполагают, что больной должен получать, по крайней мере, 100 мл жидкости перорально или внутривенно каждый час в течение 4 часов до и 24 часов после введения РКС. При высокой температуре окружающей среды введение жидкости, естественно, должно увеличиваться и обеспечивать диурез не менее 1 мл/мин.

Следует, однако, учитывать, что внутривенный режим гидратации намного более эффективен, чем пероральный. Например, у пациентов, получавших инфузии раствора NaCl (12 ч до и 12 ч после рентгеноконтрастной процедуры; 1 мл/кг/ч), частота РКН составила 4% против 35% у больных, получавших питье *per os*. В целом, данные о необходимости длительности инфузионной гидратационной профилактики варьируют от 1–12 ч до и 4–24 ч после процедуры. К сожалению, вопрос об оптимальном режиме гидратации в плане профилактики РКН следует признать открытым. Решать его приходится врачу в каждом конкретном случае, опираясь на собственные знания и опыт. По-видимому, чем больше степень риска развития РКН, тем более агрессивной должна быть тактика гидратационной профилактики. Нельзя забывать и том, что массивная гидратация непереносима в ряде ситуаций, например при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности при застойной сердечной недостаточности.

Бикарбонат натрия. Некоторые исследования показали определенные преимущества гидратационной профилактики с использованием в качестве инфузионной среды растворов бикарбоната натрия. При этом предполагается, что повышение pH тубулярной жидкости приводит к уменьшению содержания активных радикалов кислорода и таким образом уменьшает степень повреждения канальцевых клеток. В одном из исследований было показано, что применение раствора бикарбоната натрия (154 мэкв/л) в течение 1 ч до рентгеноконтрастной процедуры (3,0 мл/кг массы тела в час) и 3 ч после исследования (1,0 мл/кг массы тела в час) достоверно снижает риск развития РКН по сравнению с аналогичным режимом назначения хлорида натрия (1,7 и 13,6%, $p=0,02$; соответственно).

N-ацетилцистеин. После гидратационной профилактики, применение АЦЦ является, наверное, вторым по популярности подходом к снижению риска РКН. При этом исходят из предположений, о том, что он оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и обладает свойствами антиоксиданта.

Число исследований целесообразности применения этого препарата в плане профилактики РКН, наверное, превосходит число оценок эффективности всех остальных подходов вместе взятых. Кроме того, в литературе до настоящего времени продолжается энергичная дискуссия о смысле применения АЦЦ для снижения риска РКН. Объем настоящего сообщения не позволяет рассмотреть все эти *pro* и *contra*. Поэтому отметим только, что в одном из недавних подробных обзоров были детально проанализированы сведения об итогах применения АЦЦ для профилактики РКН, накопленные к 2005 г. Авторы пришли к заключению о том, что, несмотря на имеющиеся контраргументы, в настоящее время АЦЦ скорее всего будет продолжать использоваться по этим показаниям, хотя бы потому, что он дешев и относительно безопасен в низких дозах. В то же время они полагают (с чем мы полностью согласны), что клиницисты должны быть предупреждены о неопределенности эффективности этого препарата. Применяется или нет АЦЦ любым путем, для профилактики РКН должны использоваться и другие подходы: гидратация изотоническим раствором или раствором бикарбоната, отказ от потенциально нефротоксичных препаратов и минимизация объема рентгеноконтрастного вещества.

Такая точка зрения, практически, нашла подтверждение и в одном из недавних метаанализов хотя к моменту подготовки данной лекции (июль 2007 г.) в литературе появились новые свидетельства как за, так и против целесообразности использования АЦЦ в качестве средства профилактики РКН.

Одной из проблем при оценке целесообразности использования АЦЦ для профилактики РКН является несогласованность в отношении доз, путей введения и длительности назначения препарата.

В настоящее время используют пероральный, внутривенный и комбинированный пути введения. В последнем случае сочетают внутривенное и пероральное назначение препарата.

При применении АЦЦ *per os* лекарство обычно назначают в дозах от 200 до 1200 мг 2 раза в сутки в течение 24 ч до и 24 после рентгеноконтрастной процедуры. *Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение per os 600 мг × 2 р. за сутки до выполнения и в первые сутки после введения РКС.*

Перспективы внутривенного введения АЦЦ в настоящее время интенсивно изучаются. Вопрос о дозах, вводимых внутривенно, остается открытым. В литературе описаны, например, такие варианты: болюсом 600 мг перед и по 600 мг внутри

дважды в сутки в течение 48 часов – общая доза 3000 мг; 1200 мг внутривенным болюсом с последующим пероральным приемом по 1200 мг дважды в сутки в те же сроки – общая доза 6000 мг; в/в в дозе 150 мг/кг в течение 5 ч перед вмешательством и 50 мг/кг не менее 4 ч после вмешательства; болюсом (или 150 мг/кг за 30 мин до вмешательства в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия) и 12,5 мг/кг/ч в течение последующих 24 часов (или 50 мг/кг в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 4 ч). Обратный вариант – АЦЦ сначала назначается перорально (1200 мг 2 р/сут перед вмешательством), а затем внутривенно (600 мг 2 р в сутки после операции).

Тем не менее, внутривенное введение высоких доз АЦЦ может ассоциироваться с развитием тяжелых анафилактических реакций. Поэтому ряд существующих современных рекомендаций не предусматривает рутинного использования внутривенного введения АЦЦ в качестве профилактики РКН. *По нашему мнению, в/в назначение АЦЦ в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям.*

Тем не менее, стоит иметь в виду, что если АЦЦ и эффективен для снижения риска РКН, то его ренопротекторное действие доза-зависимо. Кроме того, есть основания полагать, что этот препарат не дает существенного эффекта при введении больших объемов контраста (> 140 мл).

Антагонисты аденозина (теофиллин и аминофиллин). Активации эндогенного аденозина в патогенез РКН придают отдельное значение. Считается, что под его влиянием усиливается почечная вазоконстрикция (в большей степени выносящих артериол), что, в целом, ведет к уменьшению почечного кровотока и перфузионного давления. Тем не менее, исследования эффективности теофиллина или аминофиллина в плане профилактики РКН дали противоречивые результаты. Как и во многих предыдущих случаях остается не решенным вопрос о дозах и способах введения этих средств. В частности, предложены следующие схемы назначения метилксантинов:

- Теофиллин (*per os*) 200 мг 2 раза в сутки за 24 ч до процедуры и по той же схеме в течение 48 ч после процедуры
- 200 мг теофиллина/70 кг массы тела в виде в/в инфузии за 30 мин до процедуры
- 200 мг аминофиллина в/в до введения контраста.

Хотя результаты некоторых последних исследований указывают на то, что теофиллин в плане

профилактики РКН даже может превосходить АЦЦ, *в настоящее время в практике от использования антагонистов аденозина с этой целью пока следует воздержаться.*

Допамин и фенолдопам. Принято считать, что в низких («почечных») дозах (1-3 мкг/кг массы тела в минуту) допамин стимулирует два типа допаминэргических рецепторов: D_1 и D_2 . При этом активация D_2 -рецепторов приводит к вазоконстрикции, а D_1 — увеличивает почечный кровоток и натрийурез. В «почечных» дозах, как полагают, допамин преимущественно стимулирует D_1 -рецепторы. Поэтому предполагаемая способность данного препарата в низких дозах вызывать почечную вазодилатацию широко использовалась и продолжает использоваться в попытках восстановления функции почек при разных вариантах ОПН. Эти же особенности действия доamina навели на мысль об его применении в профилактике РКН. Несмотря на отдельные исключения, в целом такие попытки оказались неудачными. *В настоящее время существует практически полное согласие в том, что применение доamina не дает существенного нефропротекторного эффекта при проведении рентгеноконтрастных процедур.*

Кроме того, есть серьезные сомнения в том, что в «почечных» дозах допамин вообще может оказывать какое-либо влияние на тонус ренальных сосудов. Наконец, серьезным ограничением в его использовании у пациентов с ИБС (одна из основных групп больных, которым проводятся рентгеноконтрастные исследования) может считаться потенциальное аритмогенное действие препарата.

Фенолдопам является селективным агонистом D_1 -рецепторов. Под его влиянием происходит дилатация периферических, мезентериальных и почечных артерий. При этом, в почках фенолдопам, по-видимому, в большей степени увеличивает ме-дуллярный кровоток. Экспериментальные исследования на собаках с контраст- индуцированной нефропатией навели на мысль о том, что стимуляция D_1 -рецепторов обладает нефропротекторным действием, тогда как блокада этих же рецепторов усугубляет снижение почечного кровотока и СКФ после введения РКС. Первые результаты исследований у людей дали, казалось бы, позитивные данные в плане целесообразности использования этого препарата для профилактики РКН. Однако в большинстве более поздних проспективных рандомизированных исследований такой эффект фенолдопама подтверждения не нашел.

Серьезным препятствием использования фенолдопама для профилактики РКН является его

способность вызывать гипотензию. В одной недавно опубликованной работе сравнивали внутривенное и интратенальное (в почечную артерию) введение фенолдопама. В последнем случае отмечено меньшее снижение СКФ и системного артериального давления. Вопрос о том, насколько такая технология может найти практическое применение, остается открытым.

Некоторые авторитетные специалисты считают, что *использование фенолдопама в стратегии профилактики РКН не имеет существенных перспектив.*

Диуретики. Роль форсирования диуреза на фоне гидратации в плане снижения степени риска развития РКН изучалась в основном при использовании петлевого диуретика — фуросемида и осмотического — маннитола. Результаты некоторых разработок навели на мысль о перспективности данного подхода в смысле профилактики РКН. Однако при исследовании 78 пациентов, подвергшихся ангиографии сердца, было обнаружено, что частота РКН у больных, получавших только инфузии полуизотонического раствора NaCl, составила — 11%, получавших солевой раствор вместе с маннитолом — 28%, получавшим солевой раствор вместе с фуросемидом — 40%. При этом только частота развития РКН у больных, получавших фуросемид, достоверно превышала значения этого показателя у пациентов, которым назначались инфузии маннитола. В другой работе было обследовано 98 больных получавших в/в гидратацию, фуросемид, низкие дозы доamina или маннитол. Достоверной разницы между группами в частоте снижения функции почек через 48 ч после введения контраста обнаружено не было. *Таким образом, маннитол, по крайней мере, не дает дополнительного позитивного эффекта в плане профилактики РКН, а фуросемид, по-видимому, даже может способствовать ее развитию.*

Аскорбиновая кислота. Антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты также навели на мысль о целесообразности ее применения для снижения риска развития РКН. При обследовании 231 больного с уровнем Scr > 1,2 мг/дл (106 мкмоль/л), подвергнутого чрескожным кардиоинтервенционным вмешательствам, было найдено, что пероральный прием аскорбиновой кислоты (3,0 г за 2 ч до процедуры, 2,0 г на ночь после исследования и 2,0 г на следующее утро), действительно, ассоциируется с небольшим, но статистически достоверным снижением вероятности развития РКН.

С другой стороны, результаты исследования REMEDIAL показали, что дополнение профилактических мер (солевой раствор плюс АЦЦ) аскор-

биновой кислотой не приводит к существенному снижению вероятности развития РКН и оба этих подхода в равной степени по эффективности значительно уступают комбинированному назначению бикарбоната натрия и АЦЦ [12].

Доступность и дешевизна аскорбиновой кислоты делают ее профилактическое использование у пациентов, подвергающихся рентгеноконтрастным исследованиям весьма привлекательным. *В то же время эффективность данного подхода должна быть проверена в мультицентровых контролируемых исследованиях.*

Ингибиторы АПФ. Ингибиторы АПФ являются одной из наиболее спорных групп лекарственных препаратов, предлагаемых для профилактики РКН. Большинство исследователей придерживается точки зрения о том, что данные лекарства не только не снижают, но даже увеличивают риск постконтрастной нефропатии. С другой стороны в одной из разработок, авторы которой предположили, что в патогенезе развития РКН активация РАС играет очень важную роль, было найдено, что назначение каптоприла перед рентгеноконтрастной процедурой может снижать частоту РКН. Несмотря на то, что последние данные представляют несомненный интерес, они требуют подтверждения. *В настоящее время использовать ингибиторы АПФ с целью профилактики РКН рекомендовать нельзя. Правильнее отменить данные средства перед проведением рентгеноконтрастного исследования.*

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). Применение БКК с целью профилактики РКН не менее сложный вопрос, чем использование ингибиторов АПФ. БКК в целом в большей степени снижают тонус приносящей артериолы, чем выносящей, что особенно характерно для дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (недигидропиридиновые БКК в определенной мере уменьшают тонус и эфферентной артериолы, в чем их действие сближается с гемодинамическим эффектом ИАПФ). При повышенном уровне системного артериального давления данный эффект дигидропиридинов приводит к усугублению интрагломерулярной гипертензии со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями.

В плане профилактики РКН в основном изучались дигидропиридины с разной длительностью действия. Результаты данных исследований оказались неоднозначными, но, в частности, было найдено, что назначение фелодипина (10 мг за 4 ч до процедуры на фоне адекватной гидратации) ассоциируется с большим приростом Scr, по сравнению с плацебо). Так или иначе, *данные, имеющиеся на*

сегодняшний момент, не позволяют рекомендовать БКК в качестве средств профилактики РКН.

Статины помимо гиполипидемического действия могут улучшать растяжимость артерий (за счет влияния на эндотелий-зависимую вазодилатацию) и снижать выраженность воспалительного и оксидативного стрессов. Результаты опубликованного к настоящему времени ретроспективного исследования позволили предположить, что применение этих препаратов, действительно, может снизить частоту развития РКН. *Однако перспективы применения ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы, непосредственно, как препаратов, профилактирующих развитие РКН, нуждаются в дальнейшем изучении.*

Другие лекарственные средства. В качестве лекарственных препаратов, способствующих снижению риска РКН, в клинических и экспериментальных исследованиях в последние годы изучаются атриальный натрийуретический пептид (анаритид), антагонисты эндотелина, простагландин E₁, L-аргинин, эритропоэтин. Судить о перспективах этих подходов придется в будущем.

Превентивный гемодиализ или гемофильтрация в профилактике РКН. Рентгеновские контрасты хорошо выводятся при гемодиализе, что послужило основой для использования данной процедуры в плане профилактики РКН. Тем не менее, проведенные исследования дали неоднозначные результаты. В частности, было показано, что гемодиализ может даже ухудшить состояние почек у пациентов после рентгеноконтрастного исследования вследствие усугубления гиповолемии, и, соответственно, ишемии почек. Ограниченное число исследований, в основном проведенных итальянскими специалистами, позволило предположить, что применение гемофильтрации до и после рентгеноконтрастной процедуры у пациентов с высокой степенью риска РКН (Scr > 4,0 мг/дл) в плане профилактики дальнейшего ухудшения функции почек более эффективно, чем применение солевых растворов или гемодиализа. *Роль методов экстракорпорального очищения крови для профилактики РКН требует дальнейшего изучения, и они едва ли могут быть рекомендованы в рутинную клиническую практику.*

В практической деятельности важное место в профилактике РКН занимает предотвращение аллергических последствий введения рентгеновских контрастов. Атопические реакции, индуцируемые РКС, обусловлены высвобождением гистамина и других медиаторов. Они встречаются чаще у пациентов, склонных к аллергическим забо-

леваниям, и представляют одну из основных опасностей при клиническом использовании РКС. Хемотоксические эффекты рентгеновских контрастов наблюдаются практически всегда и частично объясняются осмотической активностью РКС, их липофильностью, электрическим зарядом, способностью взаимодействовать с биомакромолекулами и др.

Для уменьшения риска развития анафилактических реакций следует применять премедикацию (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, адrenomиметики и др.).

В частности, существует следующая схема:

- За 12 часов до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона *per os*

- За 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона и 300 мг циметидина или 150 мг ранитидина *per os*

- Непосредственно перед процедурой ввести внутривенно 50 мг дифенгидрамина (димедрол, бенадрил). В качестве альтернативы может использоваться пероральное назначение дифенгидрамина в той же дозе за 2 ч до исследования.

С другой стороны, в нашей практике хороший клинический эффект доказала другая простая схема профилактики анафилактических реакций при использовании РКС. Непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту внутривенно болюсом вводятся:

- преднизолон 30-60 мг (или эквивалентная доза любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов),

- 20-40 мг хлоропирамина (супрастин) – 1,0-2,0 мл,

- или 2 мг клемастина (тавегил) – 2,0 мл,

- 10 мл 10% р-ра глюконата кальция.

Премедикация по данной схеме почти всегда позволяет избежать нежелательных аллергических реакций после введения РКС.

Рентгеноконтрастные процедуры, особенно связанные с внутриартериальным введением контраста у представителей групп высокого риска РКН, должны проводиться только в стационаре.

Специфического лечения РКН как таковой не существует. Основной упор переносится на меры профилактики (см. выше). В подавляющем большинстве случаев транзиторное нарастание Scr или снижение СКФ разрешается самопроизвольно и требует только наблюдения за состоянием почечной функции.

Тяжелые случаи РКН, приведшие к развитию олигоурической ОПН, лечатся по общим принципам терапии острой почечной недостаточности, в том числе с использованием методов заместительной почечной терапии. Показания к началу ЗПТ в

данной ситуации не отличаются от показаний при других вариантах ОПН. При этом пациенты с олигоурической ОПН, возникшей вследствие введения РКС, должны находиться либо в отделениях интенсивной терапии, либо в специализированных нефрологических центрах, обладающих возможностями для проведения ЗПТ при ОПН. Соответствующим образом ведение таких больных должно осуществляться реаниматологами или нефрологами, владеющими методами эфферентной почечной терапии. При необходимости, в качестве консультантов должны привлекаться специалисты по профилю основной патологии, способствовавшей развитию РКН: кардиологи, диabetологи, сосудистые хирурги и др.

Больные, перенесшие транзиторное нарастание (более 25% от исходного уровня) сывороточного креатинина после рентгеноконтрастных вмешательств, подлежат наблюдению врачами общей практики. Каких-либо общепринятых рекомендаций по контролю за состоянием функции почек у таких пациентов не существует. Мы полагаем, что в данной ситуации должно проводиться измерение Scr через один, три, шесть и двенадцать месяцев после выписки пациента, дополненное вычислением одного из «расчетных» значений СКФ. Тенденция к нарастанию концентрации сывороточного креатинина или снижения уровня СКФ должна служить основанием для консультации нефролога. Тактика последующего наблюдения за пациентами с тяжелыми вариантами РКН (олигоурическая ОПН и ОПН, потребовавшая ЗПТ) индивидуальна. В случае необходимости длительного применения ЗПТ, при удовлетворительном общем состоянии пациент может находиться на амбулаторном диализе.

Следует подчеркнуть, что пациент, которому планируется рентгеноконтрастное исследование, должен быть информирован о возможных негативных последствиях этой процедуры. Ему также должна быть предоставлена информация о наличии и степени факторов риска, имеющихся у него лично. Кроме того больного следует предупредить о недостатках или преимуществах разных видов рентгеновских контрастов, имеющихся в настоящее время на рынке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть I). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 69-77
2. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть II). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 176-183
3. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1515-1519

4. Bailey SR. Past and present attempts to prevent radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 [suppl 1]: S14-S20
5. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 [suppl 5]: S3-S9
6. Mehran R, Ashby DT. Radiocontrast-induced acute renal failure: Allocations and outcomes. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 [suppl 1]: S9-S13
7. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: What is the best strategy? A Review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 327-337
8. Huber W, Eckel F, Hennig M et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: Acetylcysteine, Theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006; 239: 793-804
9. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295 (23): 2765-2779
10. Yoshinori I, Takahisa Y, Toshiaki S, Ryozi O. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 473-488
11. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006; 239(2):392-397
12. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-1217

Поступила в редакцию 17.05. 2007 г.
Принята в печать 22.06.2007 г.