

# Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I)

**Г.В. Волгина**

**Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва**

## Contrast media-induced nephropaty: pathogenesis, risk factors, prevention strategy *Part I*

**G.V. Volgina**

*Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства, нефропатия, факторы риска, патогенез, профилактика.*

В течение последних 30 лет значительно увеличилось применение рентгеноконтрастных средств (РКС) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется около 60 миллионов доз РКС, 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. Контраст-нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов КИН. В настоящем обзоре обсуждаются взгляды на проблему патогенеза, факторы риска и достижения в профилактике КИН.

### Определение

Нефропатия, вызванная РКС, – патология, которая проявляется острым нарушением почечной функции, возникающим в течение 48–72 часов после внутрисосудистого введения контраста, и характеризуется повышением концентрации креатинина (Cr) в сыворотке более чем на 25%, или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), по сравнению с первоначальным показателем при отсутствии альтернативной причины [52].

### Эпидемиология

Изучению распространенности и факторов риска КИН были посвящены многочисленные исследования. Частота случаев КИН широко варьировала в зависи-

мости от диагностических критериев, используемых в ее определении, профиля пациентов, включаемых в исследование, и процедуры применения РКС.

Было установлено, что у пациентов с нормальной функцией почек КИН развивалась редко – в диапазоне от 0 до 5% случаев [55]. При анализе результатов исследования более 16 000 пациентов (КТ головы и внутренних органов, кардиальная и периферическая ангиография) Е.М. Levy и соавт. [44] выявили КИН у 1% пациентов (n = 174). В другом большом эпидемиологическом исследовании [50] КИН диагностирована в среднем у 14,5% пациентов, но ее частота отличалась значительной вариабельностью – от 0 до 90% в зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, сахарного диабета, класса и объема РКС. Так, если у пациентов с сахарным диабетом (СД) при незначительном снижении функции почек частота нефропатии составляла 9–40%, то при ее значительном нарушении возрастала до 50–90% [47, 71, 83].

В зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, острая почечная недостаточность (ОПН) при КИН составляет приблизительно 12% и является одной из трех основных причин госпитальной ОПН [56]. Летальность, обусловленная ОПН, также остается высокой и достигает 30% наблюдений [17]. По данным Р.А. McCullough и соавт. [50], внутригоспитальная летальность при ОПН среди больных, подвергшихся коронарной ангиографии, составляет 35,7%, а двухлетняя выживаемость этих больных – 18,8%. Увеличение риска смерти, однако, было обусловлено как предшествующими непочечными заболеваниями, так и ассоциацией с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома

или респираторная недостаточность [70].

### Клиническая характеристика контраст-индуцированной нефропатии

При развитии синдрома ОПН вследствие применения контраста прежде всего необходимо исключить альтернативные причины его возникновения – синдром атероэмболии, который может развиваться после ангиографии, ишемическую нефропатию, нефротоксические эффекты, не связанные с введением контраста, и др. [64].

После введения РКС возможно кратковременное повышение уровня Сг через 24 часа, однако это еще не означает развития КИН. При развитии последней уровень Сг сыворотки возрастает на 0,5 мг/дл и более. В большинстве наблюдений КИН манифестирует как неолигурическое и бессимптомное транзитное острое снижение функции почек [4, 47]. Максимальный пик концентрации Сг в сыворотке отмечается на 3–5-е сутки и к исходному уровню обычно возвращается в течение 10–14 дней, но может сохраняться до 3 недель [15, 38, 48].

В некоторых случаях возникает олигурическая ОПН и может потребоваться гемодиализ. Пик концентрации Сг в сыворотке при олигурической ОПН обычно сохраняется на протяжении 5–10 дней и возвращается к базовому уровню через 14–21 день [41]. Летальность в этой группе пациентов существенно выше, чем при неолигурической ОПН [4]. Необходимо подчеркнуть,

что степень повышения уровня Сг в сыворотке имеет прогностическое значение как для краткосрочного, так и для долговременного прогноза неблагоприятных исходов [27, 53, 70].

Изменения в анализах мочи при КИН неспецифичны. В ряде наблюдений отмечаются: помутнение мочи, грязно-коричневый ее цвет, минимальная протеинурия при отсутствии гематурии, гранулярные цилиндры, эпителиальные клетки почечных канальцев, аморфный осадок, кристаллы уратов и оксалатов [64, 76]. У большинства пациентов экскретируемая фракция натрия составляет менее 1% [41].

### Патофизиология контраст-индуцированной нефропатии

Механизмы, лежащие в основе развития ОПН, связанной с применением РКС, предстоит еще выяснить, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев. Предполагают, что КИН возникает в результате синергической комбинации прямого токсического эффекта РКС на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медуллярной ишемией и преренальных факторов риска (рис. 1). Внутрипочечные механизмы КИН включают:

- увеличение давления внутри канальцев вследствие осмотического диуреза;
- повышение вязкости мочи;
- прямой токсический эффект на эпителиальные



Рис. 1. Патофизиологические механизмы контраст-индуцированной нефропатии (Gleeson T., Bulugabapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy. Am J Roentgenol 2004; 183 (6): 1673–1689, с дополнениями и изменениями)

- клетки канальцев;
- тубулярную обструкцию;
  - повышение активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, ангиотензин II, допамин-1, эндотелин, аденозин);
  - уменьшение вазодилатации, опосредованной локальными простагландинами и оксидом азота;
  - повышенное потребление кислорода;
  - ишемию мозгового вещества почки.

В клинических исследованиях было показано, что **осмолярность РКС** играет важную роль в развитии нефропатии [12, 19, 72]. Контрастные средства свободно фильтруются в почечных клубочках и не реабсорбируются канальцами, в связи с чем их концентрация в моче в 50–100 раз превышает концентрацию в плазме крови. В экспериментальных исследованиях было показано, что гиперосмолярные РКС вызывают изменения почечной гемодинамики и имеют прямые токсические эффекты на почечные эпителиальные клетки. Точно также неконтрастные гиперосмолярные растворы (например, маннитол) могут вызывать вазоконстрикцию, в результате которой снижаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), хотя и в меньшей степени, чем при применении РКС [29, 46, 60, 69].

Основным гемодинамическим эффектом, вызываемым РКС, является вазоконстрикция со снижением почечного кровотока и СКФ. Этим сдвигам сопутствует ряд других неспецифических механизмов – активация механизма канальцево-клубочковой обратной связи, обусловленного осмотическим диурезом, стимуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышение гидростатического давления в канальцах, вызывающего прогрессирующую интраклубочковую микроциркуляции. Пролонгированная вазоконстрикция афферентных артериол со снижением фильтрационного давления в клубочках неизбежно сопровождается последующей ишемией мозгового вещества [3, 59, 82].

Было установлено, что РКС, даже изоосмолярные, несмотря на умеренный диурез и натрийурез, также вызывают большую вакуолизацию клеток проксимальных канальцев и способствуют агрегации эритроцитов по сравнению с другими классами контрастов [43, 45]. Отсюда был сделан вывод о том, что не только осмолярность контрастной среды, но и увеличенная вязкость изоосмолярных средств и агрегация эритроцитов, индуцируемые РКС, являются критическими детерминантами степени клеточного повреждения [45]. В то же время между степенью вакуолизации канальцевых клеток и снижением функции почек корреляция не выявлена [74].

Определенную роль в патогенезе ОПН отводят способности РКС оказывать **прямое цитотоксическое действие**, доказанное на

уровне клеток эпителия канальцев (вакуолизация эпителиальных клеток проксимальных канальцев, некроз клеток и интерстициальное воспаление) и не зависящее от гипоксии [13, 77]. Структурные повреждения клеточной поверхности обусловлены, главным образом, дисрегуляцией и повреждением актинового цитоскелета, потерей клеточной полярности.

Кроме того, активный транспорт контрастного препарата увеличивает метаболическую активность с повышением расхода энергии эпителием канальцев вследствие осмотической нагрузки, вызывая кислородное истощение, что, в свою очередь, приводит к усилению почечных гемодинамических эффектов [36].

Ишемическое повреждение структуры и функции поверхностной мембраны эпителия проксимальных канальцев – основной механизм острой дисфункции клеток и органа [36, 81] (рис. 2). При повреждении плазматических мембран канальцевых клеток увеличивается их проницаемость для кальция, изменяется его внутриклеточная концентрация, что приводит к усилению констриктивных стимулов на сосуды почек [7].

Как показали эксперименты на животных, введение РКС сопровождалось увеличением продукции **свободных кислородных радикалов**, снижением активности антиоксидантных ферментов и прямыми токсическими эффектами медиаторов свободных радикалов кислорода [9, 79, 84]. Активный кислород также рассматривается как фактор, усугубляющий процесс и способный вызывать вакуолизацию эпителиальных клеток в проксимальных канальцах [13]. Свидетельством увеличения в почке продукции свободных радикалов кислорода после применения РКС служит тот факт, что введение супероксида димутази и аллопуринола (каждый из которых снижает содержание свободных радикалов) уменьшает интенсивность контраст-индуцированной гипоперфузии почек [67]. Хотя перекисное окисление липидов и повреждение канальцев свободными радикалами приводят, предположительно, к преходящей дисфункции почек, определенных экспериментальных сведений, подтверждающих роль окислительных процессов в патогенезе КИН, пока недостаточно [74]. Вопрос о прямых эффектах РКС на канальцевые клетки остается спорным.

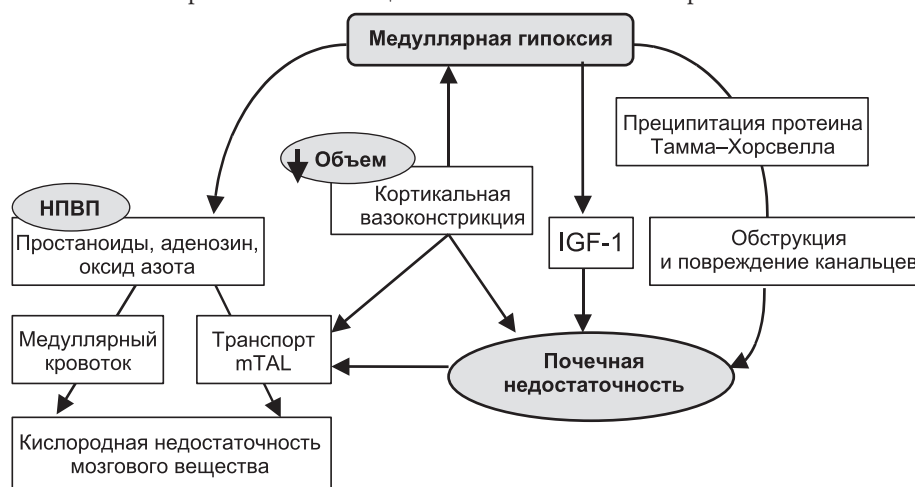


Рис. 2. Роль медуллярной гипоксии в развитии острой почечной недостаточности при контраст-индуцированной нефропатии

В экспериментальных исследованиях в культуре почечных эпителиальных клеток с экспозицией РКС была увеличена фрагментация ДНК эндонуклеазами (маркер апоптоза) и степень фрагментации была пропорциональна осмолярности контраста [37]. Таким образом, в повреждении нефрона и почечной недостаточности, индуцированной РКС, может играть важную роль активация апоптоза.

Предполагают, что **обструкция канальцев** является еще одним звеном патогенеза КИИ. Как уже указано выше, ишемическое и, возможно, токсическое повреждение плазматических мембран канальцевых клеток увеличивает их проницаемость для кальция, который первоначально поступает в цитоплазму, а затем с помощью переносчика – в митохондрии. Энергия, используемая переносчиком, необходима и для синтеза АТФ. Дефицит энергии приводит к некрозу клеток, их слипанию и последующему «склеиванию» вследствие дислокации интегринов, определяющих в нормальных условиях прикрепление клеток друг к другу и базальной мембране канальцев. Образовавшийся таким образом клеточный детрит приводит к обструкции канальцев. Однако серьезных доказательств значения этих канальцевых эффектов в патофизиологии КИИ не получено [53, 75].

В норме состояние внутривисцеральной гемодинамики определяется взаимодействием между **вазоконстрикторными и вазодилатирующими** влияниями. Было установлено, что введение контраста вызывает в почках двухфазные гемодинамические изменения – транзиторную кратковременную вазодилатацию с увеличением почечного кровотока и последующую более продолжительную вазоконстрикцию со снижением кровотока [8, 32]. Поломка нормального физиологического баланса возникает в результате большой гиперосмотической нагрузки ЮГА [57] или может быть вызвана эффектами контрастного вещества на системные медиаторы с увеличением активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, ангиотензин II, допамин-1, эндотелин и аденозин) и уменьшением активности почечных вазодилататоров (оксид азота и простагландины) [8, 66]. В результате развивается интрависцеральная гипоксия, которая непосредственно связана с гемодинамическими изменениями.

Гормоны и нейромедиаторы осуществляют нейро-эндокринный контроль медулярной оксигенации. В медулярном веществе синтезируются факторы роста, такие, как инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1), эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли и др., которые действуют как внутривисцеральные аутокринные или паракринные медиаторы. Патофизиологические последствия выраженной медулярной гипоксии включают повреждение канальцев и снижение уровней IGF-1. Между тем экзогенный IGF-1 и эпидермальный фактор роста ускоряют восстановление функции почек при экспериментальной почечной недостаточности.

Среди факторов эндотелия, участвующих в регуляции внутривисцеральной гемодинамики, в последние годы большое внимание уделяется эндотелий-релаксирующему фактору, эквивалентному молекуле NO. Данные литературы свидетельствуют, что воздействие ингибиторов синтеза NO приводит к значительному снижению почечного кровотока и СКФ на фоне систем-

ной гипертензивной реакции. Напротив, активаторы синтеза NO способствуют повышению внутривисцерального давления и СКФ путем расслабления тонуса афферентной артериолы. Кроме того, в последние годы была доказана способность NO воздействовать на сократимость мезангиума и тем самым влиять на коэффициент ультрафильтрации и СКФ в каждом отдельном нефроне [53, 74]. В ряде исследований одним из причинных факторов называется эндотелин-1 [35], однако клиническое исследование антагониста эндотелиновых рецепторов не показало их протективный эффект [79].

Как отмечено выше, контрастный препарат внутри канальцев активирует обратную тубулогломерулярную связь и увеличивает почечные концентрации **аденозина** в результате повышенного гидролиза аденозинтрифосфата. Было показано, что блокада выработки сосудорасширяющих простагландинов индометацином и снижение содержания натрия в организме совместно также усиливают эффект аденозина на почки [34, 57]. Кроме того, предшествующая введению контраста ишемия в почке увеличивает токсичность блокады простагландинов, продукцию аденозина, что приводит к ренальной вазоконстрикции [25]. Аденозин является важным медиатором снижения СКФ и почечного кровотока. Полагают, что именно аденозин увеличивает эффект РКС на региональный кровоток в почке [1, 42]. Данные результаты были подтверждены в экспериментальных исследованиях, выявивших нефропротективный эффект антагонистов аденозина – теофиллина или аминофиллина [24, 29]. Биологическое взаимодействие между аденозином и вазоактивными субстанциями эндотелина неизвестно [55].

Существует точка зрения, согласно которой сосудистые события, возникающие после назначения РКС, главным образом вторичны по отношению к прямым почечным эффектам контрастных средств. Считают, что эндогенные вазодилататоры – простагландины и оксид азота – непосредственно не вовлечены в почечные гемодинамические эффекты РКС. Однако внутривисцеральная продукция этих вазодилататоров важна в поддержании перфузии и поставки кислорода в медулярную ткань, которая неадекватно снабжена кислородом. В ситуациях, где нарушен синтез этих посредников, увеличивается повреждение почки РКС [73].

Внутривисцеральные механизмы действуют одновременно с **внепочечными (преренальными) факторами**, такими, как дегидратация, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, нарушение функции почек и др. (табл. 1).

Осмотическая нагрузка РКС может плохо переноситься, если почечная циркуляция «скомпрометирована», например у больных с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (когда риск нефропатии особенно высок), у которых уже присутствуют гипоксия мозгового слоя и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. М. Brezis и А. Rosen [18] утверждают, что почечная недостаточность развивается из-за подверженности циркуляции мозгового вещества стимулам, которые нарушают баланс между высокими потребностями канальцевых сегментов мозгового вещества почек и их гипоксическим окружением.

Было установлено, что у лабораторных животных при применении радиографического контраста по-

Таблица 1  
Факторы риска контраст-индуцируемой нефропатии

<b>Радио контрастные препараты</b>
Осмолярность
Большой объем
Путь введения
Повторное применение через 72 часа
Осложнения при предыдущем применении
<b>Предшествующая почечная недостаточность</b>
<b>Сахарный диабет с почечной недостаточностью</b>
<b>Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема</b>
Сердечная недостаточность (III и IV класс NYHA)
Инфаркт миокарда
Цирроз печени
Нефротический синдром
Диуретики (особенно Фуросемид)
Абдоминальные потери жидкости
Дегидратация
<b>Длительная гипотензия</b>
Сопутствующее применение диуретика и ИАПФ
<b>Метаболические нарушения</b>
Сахарный диабет
Гиперурикемия
Гиперкальциемия
Гиперхолестеринемия
<b>Множественная миелома</b>
<b>Нефротоксические препараты</b>
Нестероидные противовоспалительные
Аминогликозиды
Амфотерицин В
Циклоспорин А
Препараты на основе платины
Сульфаниламиды
<b>Пожилый возраст</b>
<b>Артериальная гипертензия</b>
<b>Анемия</b>
<b>Протеинурия</b>
<b>Сепсис</b>
<b>Атопическая аллергия</b>

почечная недостаточность не возникала, если до этого они не имели нарушений в системном или почечном кровообращении [59].

**Факторы риска КИН** могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом (табл. 1).

### I. Факторы риска, связанные с рентгеноконтрастными препаратами

Среди факторов риска, связанных с РКС, имеют значение: тип контрастного препарата (его осмолярность) и технология применения – объем (доза), способ введения, повторное использование препарата в течение короткого промежутка времени, наличие осложнений при предыдущем применении.

Контрастное средство не реабсорбируется в почечных канальцах. Период полувыведения при его внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 часов, и в течение 4 часов экскретируется 75%, а в течение 24 часов – 98% назначенной дозы [41, 74]. Приблизительно через 150 минут концентрация РКС стремительно снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек

эта фаза отсрочена [3].

Рентгеноконтрастные средства классифицируют на ионные и неионные, мономеры и димеры (табл. 2).

**Контрастные средства первой генерации, или ионные высокоосмолярные** (осмолярность >2000 мОсм/кг H<sub>2</sub>O), например диатризоат, имеют самый высокий процент различных побочных реакций (10–12% у больных с неотягощенным анамнезом и до 50% у пациентов группы риска) [65, 80].

**Контрастные средства второй генерации, или неионные низкоосмолярные с высокой вязкостью** (осмолярность 600–1000 мОсм/кг H<sub>2</sub>O),

Таблица 2  
Типы контрастных препаратов

Тип рентгеноконтрастного средства	Международное название	Торговое название	
Ионные	Мономеры (высокоосмолярные)	Алисцитризоат Метризоат Йоталамат Йодамид Йоксигаламат Диатризоат	Урографин Гиплак Тразограф Триомбраст Изопак Конрей, вэорей Иодамид Телебрикс
	Димеры (низкоосмолярные)	Иоксаглат	Гексабрикс
Неионные	Мономеры (низкоосмолярные)	Йопромид Йогексол Йопамидол Йобитридол	Ультравит Омнипак Йопасиро Ксенетикс Лопасиро Опифрей Оксилан
	Димеры (изоосмолярные)	Йодиксанол	Визипак

например йогексол и йопромид, обладают меньшим количеством побочных реакций, меньшей острой токсичностью и широко используются в клинической практике. Различные побочные реакции отмечены у 1–3% больных с неотягощенным анамнезом и у 16% пациентов группы риска.

По данным большого рандомизированного исследования, включавшего 1196 пациентов, различий в нефротоксичности между высоко- и низкоосмолярными РКС при сохранной функции почек (с сахарным диабетом и без него) не было установлено. Однако у пациентов при наличии одного или двух факторов риска применение низкоосмолярных мономерных РКС снижало риск КИН в 3,3 раза [65]. Метаанализ 31 контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 5146 пациентов, подтвердил, что низкоосмолярные РКС менее нефротоксичны, чем высокоосмолярные, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, особенно при диабетической нефропатии.

**Контрастные средства третьей генерации, или изоосмолярные неионные** (осмолярность 290 мОсм/кг – изоосмолярные крови при всех концентрациях), являются самым современным классом ра-

диоконтрастных препаратов (йодиксанол – визипак). Визипак вызывает меньший осмотический диурез, натрийурез и соответственно меньшее снижение эффективного внутрисосудистого объема. При его применении не снижается уровень АД, не возникают нарушения ритма сердца и редко встречаются аллергические реакции.

Риск возникновения нефротоксичности, связанный с введением йодиксанола, изучался у пациентов с различной степенью риска нефропатии. При сравнении йодиксанола с низкоосмолярными РКС у лиц с нормальной функцией почек отсутствовали различия в частоте нефропатии [14, 20, 31]. В многоцентровом исследовании NERHRIC было установлено, что у пациентов из группы риска (с почечной недостаточностью в сочетании с СД и без СД) при введении йодиксанола вероятность развития нефропатии была в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 45% меньше без дополнительных профилактических мер по сравнению с низкоосмолярными РКС [5]. Это исследование продемонстрировало, что йодиксанол обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов из группы риска.

### **Объем, частота и способ применения контрастного препарата**

Объем РКС и повторное применение с коротким интервалом (менее 48 часов) коррелируют с риском КИН [26, 50]. В различных исследованиях средний объем назначаемого низкоосмолярного РКС колеблется в диапазоне от 30 до 140 мл. Отмечено, что нефротоксичность редко возникает при применении РКС в объеме менее 100 мл. Среди пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии, применение каждые 100 мл РКС было связано с увеличением риска нефропатии на 12% [63]. Соотношение между дозой РКС и риском нефропатии определяется не линейной зависимостью, а, по-видимому, определенной пороговой величиной дозы контраста, зависимой от функции почек.

Способ применения РКС является также важным: нефротоксичность выше при внутриаартериальном введении (2–7% случаев), чем внутривенном (1% случаев). Этот эффект обусловлен тем фактом, что внутриаартериальное введение создает более высокую острую внутривенную концентрацию РКС, чем внутривенное [19].

### **II. Факторы риска, связанные с пациентом**

К факторам, увеличивающим риск поражения почек РКС, относят: предшествующее нарушение функции почек, диабетическую нефропатию с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, конкурентное применение нефротоксических лекарств, пожилой возраст и др. (табл. 1) [16, 28, 80].

### **Предшествующее нарушение функции почек**

Независимо от причины предшествующая (и часто недиагностированная) хроническая почечная недо-

статочность (ХПН) является одним из **самых важных факторов риска** КИН [54, 58, 62, 70]. В большом клиническом исследовании только у 8% пациентов с базовым уровнем Сг в сыворотке ниже 1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) отмечено увеличение уровня Сг в сыворотке больше чем на 0,5 мг/дл, и ни в одном случае уровень Сг не увеличился больше чем на 1 мг/дл (89 мкмоль/л). M.R. Rudnick и соавт. отметили, что пациенты с ХПН имеют в 21 раз выше риск развития нефропатии по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [65]. В другом исследовании, включавшем 1826 пациентов, после применения РКС в 0,8% случаев потребовался гемодиализ. Оказалось, что в этой группе пациентов рассчитанный клиренс Сг составил менее 47 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [50].

C.J. Davidson и соавт. [22], проанализировавшие осложнения у 1144 пациентов, подвергшихся катетеризации сердца, установили низкий риск КИН (определяемый как увеличение уровня Сг в сыворотке  $\geq 0,5$  мг/дл) у пациентов с нормальной функцией почек, но высокий риск у пациентов с предшествующим нарушением функции почек (уровень Сг  $> 1,2$  мг/дл). Риск увеличивался экспоненциально с ростом концентрации Сг в сыворотке (например, 20% случаев при уровне Сг 2,0 мг/дл [177 мкмоль/л]). Сходные результаты получены и в двух других исследованиях: в популяции с базовым уровнем концентрации Сг в сыворотке, составляющей в среднем 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), КИН развилась у 30–50% пациентов [69, 71]. Высокодостоверные взаимоотношения ( $p < 0,001$ ) установили R.D. Moore и соавт. [51] между увеличенным базовым уровнем Сг и частотой нефротоксичности (различия составили от 2% с базовым уровнем Сг  $< 1,5$  мг/дл до 20% с уровнем Сг  $> 2,5$  мг/дл).

С различной степенью дисфункции почек часто сталкиваются у пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии и другим диагностическим исследованиям с применением РКС. Ассоциации эти не случайны, так как коронарная болезнь сердца часто сочетается с атеросклеротическим поражением сосудов почек, стенозом почечных артерий [21]. Умеренная почечная недостаточность может являться независимым предиктором наличия существенной коронарной болезни сердца [63]. Поэтому не удивительно, что у таких пациентов с сочетанной патологией плохой прогноз [30, 78]. B.R. Hemmelgarn и соавт. [33] провели анализ последствий коронарографии у 16 989 пациентов в зависимости от функционального состояния почек спустя 1 год после проведенной манипуляции. По результатам данного исследования летальность среди пациентов, получавших ГД, составила 15% при уровне Сг  $> 2,3$  мг/дл – 30%, в то время как при уровне Сг в сыворотке  $< 2,3$  мг/дл летальность составила только 4% наблюдений.

**Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема** (например, при сердечной недостаточности III и IV класса (NYHA), циррозе печени или абдоминальной потере жидкости), длительная гипотензия (например, индуцированная интенсивным комбинированным антигипертензивным лечением иАПФ и диуретиками, особенно фуросемидом) и дегидратация способствуют преренальному снижению перфузии почек, увеличивая, таким образом, ишемическое повреждение РКС [6, 11, 15].

### Сахарный диабет

В отношении СД как независимого фактора риска КИН существуют противоположные точки зрения [53, 80]. В этой области было проведено большое число исследований с достаточно противоречивыми результатами. Так, P.S. Parfrey и соавт. [58] в проспективном исследовании пациентов с СД и сохранной функцией почек выявили развитие после введения РКС клинически существенной почечной недостаточности (установленной как увеличение Cr сыворотки >50%) у 9 из 85 пациентов. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у пациентов с СД риск нефропатии выше, чем в общей популяции, и СД необходимо включать в предпроцедурную оценку риска.

В других исследованиях связь СД без нарушения функции почек с риском КИН не подтверждена. Несмотря на существенные различия в частоте КИН у пациентов с СД и нарушенной функцией почек – от 20 до 85%, все исследователи отмечают, что только в ассоциации с нарушенной функцией почек СД представляет максимальный риск [47, 65, 83].

Установлено, что риск КИН прямо пропорционален базовому уровню сывороточного Cr и возрастает при наличии СД. Частота КИН у больных СД с сывороточным Cr <2,0 мг/дл составляет 3,6% наблюдений, при уровне Cr 2,0–4,0 мг/дл – 27% и 81% случаев – при превышении сывороточным Cr 4,0 мг/дл [15]. C.J. Davidson и соавт. [22] показали, что риск КИН возрастает экспоненциально, при увеличении базального уровня Cr в сыворотке на 106 мкмоль/л и выше.

У пациентов с КИН, принимающих пероральный антидиабетический препарат метформин, может развиваться лактатный ацидоз, если пациент продолжает прием метформина на фоне ОПН. Это редкое осложнение почти всегда наблюдалось при неинсулинзависимом СД со сниженной функцией почек [75]. Поэтому у больных СД с нормальной функцией почек показаний к прекращению приема препарата перед рентгеноконтрастным исследованием нет. Однако все-таки кажется благо-разумным просить пациентов в подгруппах высокого риска не принимать этот препарат в течение 48 часов до процедуры и после применения контраста.

### Нефротоксические лекарства

Нефротоксические лекарственные препараты являются частой причиной ОПН [39]. Лекарственные препараты с прямой нефротоксичностью (например, циклоспорин А, аминогликозиды, амфотерицин, цисплатин) и препараты, ингибирующие локальные эффекты вазодилатации простагландинов (например, НПВП), делают почку более уязвимой к нефротоксичным РКС [42, 55]. НПВП могут вызывать острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), а продолжительное назначение больших доз может приводить к хроническому ТИН. Многочисленные другие лекарственные препараты, например пенициллины, сульфаниламиды могут также индуцировать острый ТИН, тогда как аминогликозидные антибиотики проявляют прямой нефротоксический эффект, особенно при их комбинации с фуросемидом [6]. Циклоспорин А представляет собой

прямой клеточный токсин, повреждающий функцию эндотелия, а также лизосом как в проксимальных, так и в дистальных канальцах, вызывая тубулоинтерстициальные изменения.

Перечень лекарственных средств, вызывающих почечное повреждение, значителен, однако их индивидуальные роли как независимых факторов риска КИН должны быть определены в больших проспективных клинических исследованиях.

### Множественная миелома

Центральными звеньями патогенеза КИН у пациентов с множественной миеломой являются: блокада канальцев вследствие преципитации молекул РКС совместно с протеинами Тамма–Хорсвелла и другими аномальными протеинами, поврежденными в результате ишемии и слущенными эпителиальными канальцевыми клетками, а также прямое токсическое действие контраста и нарушение функции интегринов [23, 68].

Однако при отсутствии дегидратации, как показал обзор семи ретроспективных исследований, КИН развивается редко – в 0,6–1,25% случаев [11, 49]. Кажется маловероятным, но множественная миелома при отсутствии других факторов риска не является чрезмерным фактором риска контраст-нефропатии.

В то же время гиперурикемия, гиперкальциемия, уменьшение объема, амилоидоз и болезнь депозиции легких цепей, ассоциированные с множественной миеломой, увеличивают риск ОПН по другим причинам, не связанным с применением контраста [2], и должны быть включены в оценку степени риска. Значение гиперурикемии, гиперкальциемии и протеинурии самих по себе как независимых факторов риска остается неясным [53].

Таким образом, контраст-нефропатия является грозным осложнением, связанным с применением РКС, значительно увеличивающим коморбидность и летальность. Патофизиология этого состояния сложна и является многофакторной. Несмотря на то что рассмотренные выше факторы могут теоретически predispose к КИН, единственными подтвержденными независимыми факторами риска являются хроническая патология почек с почечной недостаточностью и СД, также ассоциированный с ХПН. Однако эффекты факторов риска могут быть совокупными, и многие из этих факторов весьма характерны для пациентов, требующих диагностических и интервенционных процедур.

### Литература

1. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069–1075.
2. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 140: 1693–1695.
3. Almén T, Fremby B, Sterner G. Determination of glomerular filtration rate (GFR) with contrast media. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F., ed. *Trends in contrast media*. Berlin: Springer Verlag, 1999: 81–94.
4. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1134–1138.
5. Aspelin P, Aubry P, Franckson S-G. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 491–499.
6. Baker L.R.I. Drugs and the kidney. In: Kumar P, Clark M., eds. *Clinical medicine*, 4th ed. London, England: Saunders, 1998: 565–567.

7. Bakris GL, Burnett J.C.J. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27: 465–468.
8. Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999; 56: 206–210.
9. Baliga R, Ueda N, Walker P.D, Shab SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 465–477.
10. Barrett BJ, Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171–178.
11. Barrett BJ, Parfrey P.S. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1449–1450.
12. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125–137.
13. Battenfeld R, Khatler AR, Drommer W, Guenzel P, Kaup F.-J. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991; 26: 35–39.
14. Berg K.J. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 317–322.
15. Berns J, Rudnick M. Radiocontrast media associated nephrotoxicity. *Kidney* 1992; 24: 1–5.
16. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140–2144.
17. Brady RB, Singer G.G. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346: 1533–1540.
18. Brezis M, Rosen AS. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647–655.
19. Byrd L, Sherman R.L. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine* 1979; 58: 270–279.
20. Chalmers N, Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Brit J Radiol* 1999; 72: 701–703.
21. Conlon P.J., Little M.A., Pieper K., Mark D.B. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60: 1490–1497.
22. Davidson C.J, Hlatky M, Morris K.G. et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119–124.
23. Dawmay ABSJ, Thornley C, Nockler I, Webb J.A.W., Cattell W.R. Tamm-Horsfall glycoprotein excretion and aggregation during intravenous urography: relevance to acute renal failure. *Invest Radiol* 1985; 20: 53–57.
24. Deray G, Dubois M, Martinez F. et al. Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure. *Am J Nephrol* 1990; 10: 507–513.
25. Deray G, Martinez F, Cacoub P. et al. A role for adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10: 316–322.
26. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068–1073.
27. Gleeson T, Bulugabapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004; 183 (6): 1673–1689.
28. Goldenberg I, Maletzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 24: 172 (11): 1461–1471.
29. Gouyon J.B., Guignard J.P. Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. *Kidney Int* 1988; 33: 1078–1083.
30. Gruberg L, Waksman R, Ajani A.E. et al. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with chronic renal failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1049–1053.
31. Grymme B.H., Nossen J.D., Bolstad B., Borch K.W. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque. *Acta Radiol* 1995; 36: 265–270.
32. Haylor J.L., El Sayed A.A., El Nabas A.M., Morcos S.K. The effect of sodium iohalamate on the vascular resistance of the isolated perfused rat kidney. *Br J Radiol* 1991; 64: 50–54.
33. Hemmelgarn B.R., Ghali W.A., Quan H. et al. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 64–72.
34. Heyman S.N., Brezis M., Epstein F.H. et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632–642.
35. Heyman S.N., Clark B.A., Kaiser N. et al. Radiocontrast agents induce endothelin release *in vivo* and *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 58–65.
36. Heyman S.N., Rosen S, Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994; 2: 153–157.
37. Hizob I, Strater J, Schick C.S., Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells *in vitro*: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 911–918.
38. Jakobsen J.A., Bjorg L., Kristoffersen D.T. et al. Evaluation of renal function with delayed CT after injection of nonionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers. *Radiology* 1992; 182: 419–424.
39. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 473–477.
40. Katboli R.E., Taylor G.J., McCann W.P. et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17–22.
41. Katzberg R.W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204: 297–312.
42. Kolonko A, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 803–806.
43. Lancelot E., Idee J.-P., Laclede C., Santus R., Corot C. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest Radiol* 2002; 37: 368–375.
44. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489–1494.
45. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl H.R. Injection of low and iso-osmolar contrast media decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698–702.
46. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl H.R., Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal renal medullary blood flow and aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49: 1268–1275.
47. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T. et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89 (5): 615–620.
48. Marenzi G, Marana I, Lauri G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.
49. McCarthy C, Becker J. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519–521.
50. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L., Levin R.N., O'Neill W. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
51. Moore R.D., Steinberg E.P., Power N.R. et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182: 649–655.
52. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–1613.
53. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity: questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71: 357–365.
54. Morcos S.K. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol* 2004; 59: 381–389.
55. Murphy M.E., Tublin M.E., Li S. Influence of contrast media on the response of rat renal arteries to endothelin and nitric oxide: influence of contrast media. *Invest Radiol* 1998; 33: 356–365.
56. Nasb K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
57. Oldroyd S.D., Haylor J.L., Morcos S.K. Bosentan: an orally active endothelin antagonist – effect on renal response to contrast media. *Radiology* 1995; 19: 661–665.
58. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett BJ, Paul M.D., Genge M., Withers J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
59. Prasad P.V., Priatna A., Spokes K., Epstein F.H. Changes in intra-renal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging* 2000; 13: 744–747.
60. Reed J.R., Williams R.H., Luke R.G. The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats. *Invest Radiol* 1983; 18: 536–540.
61. Reis S.E., Olson M.B., Fried L. et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation* 2002; 105: 2826–2829.



62. *Rezkalla SH*. Contrast Nephropathy. *Clinical Medicine* 2003; 1 (4): 301-304.
63. *Ribal CS, Textor SC, Grill DE*. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.
64. *Rudnick M, Berns J, Cohen R, Goldfarb S*. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713–727.
65. *Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L* et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47 (1): 254–261.
66. *Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L*. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451–1458.
67. *Safirstein R, Andrade L, Vieira JM*. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343: 210–212.
68. *Simon EE*. Potential role of integrins in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl. 4): 26–33.
69. *Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P*. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
70. *Solomon R*. Contrast medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230–242.
71. *Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ* et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. study – Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
72. *Taliercio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM* et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high-risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 384–390.
73. *Thomsen HS, Morcos SK*. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *British Journal of Radiology* 2003; 76: 513–518.
74. *Thomsen HS, Golman K, Hemmingsen L* et al. Contrast medium induced nephropathy: Animal experiments. *Frontiers Eur Radiol* 1993; 9: 83–108.
75. *Thomsen HS, Morcos SK*. Radiographic contrast media. *BJU Int* 2000; 86 (Suppl. 1): 1–10.
76. *Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN*. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *AJR* 1998; 171: 933–939.
77. *Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR*. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiologica* 1993; 34: 83–87.
78. *Vaitkus PT*. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *Am Heart J* 2000; 139: 1000–1008.
79. *Wang A, Holclaw T, Bashore TM* et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675–1680.
80. *Waybill MW, Waybill PN*. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3–9.
81. *Weinbroum AA, Reduck V, Ben-Abrabam R, Karchevski E*. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F292–F298.
82. *Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR*. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41: 1408–1415.
83. *Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR*. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259–265.
84. *Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK*. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008–1015.