

## Контраст-индуцированная нефропатия

Г.В. Волгина

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
кафедра нефрологии факультета последипломного образования

### Часть I. Эпидемиология, факторы риска, патофизиология

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 млн доз РКС. Но, несмотря на использование новых и менее нефротоксичных препаратов, сохраняется высокая частота побочных проявлений, одним из которых является контраст-индуцированная нефропатия (КИН). 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 ч 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

Частота случаев КИН широко варьирует в зависимости от диагностических критериев, используемых в ее определении, профиля пациентов, включаемых в исследование, и процедуры применения РКС. Установлено, что

частота КИН зависит от многих факторов, наиболее значимым из которых является степень нарушения функции почек. Так, у пациентов с нормальной функцией почек КИН развивается редко — 0–5% случаев [55]. По данным Е.М. Levy и соавт. [44], проанализировавших результаты исследования более чем у 16 тыс. пациентов (КТ головы и органов, кардиальная и периферическая ангиография), КИН выявлена 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 (СД), класса и объема РКС. Так, если у пациентов с СД при незначительном снижении функции почек частота нефропатии составляла 9–40% случаев, то при ее значительном нарушении она возросла 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 — 18,8%. Увеличение риска смерти 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 атероземболии, который может развиваться после ангиографии, ишемическую нефропатию, нефротоксические эффекты, не связанные с введением контраста и т. д. [64].

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

В некоторых случаях возникает олигурическая ОПН, и может потребоваться заместительная почечная терапия гемодиализом. 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 долгосрочного 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

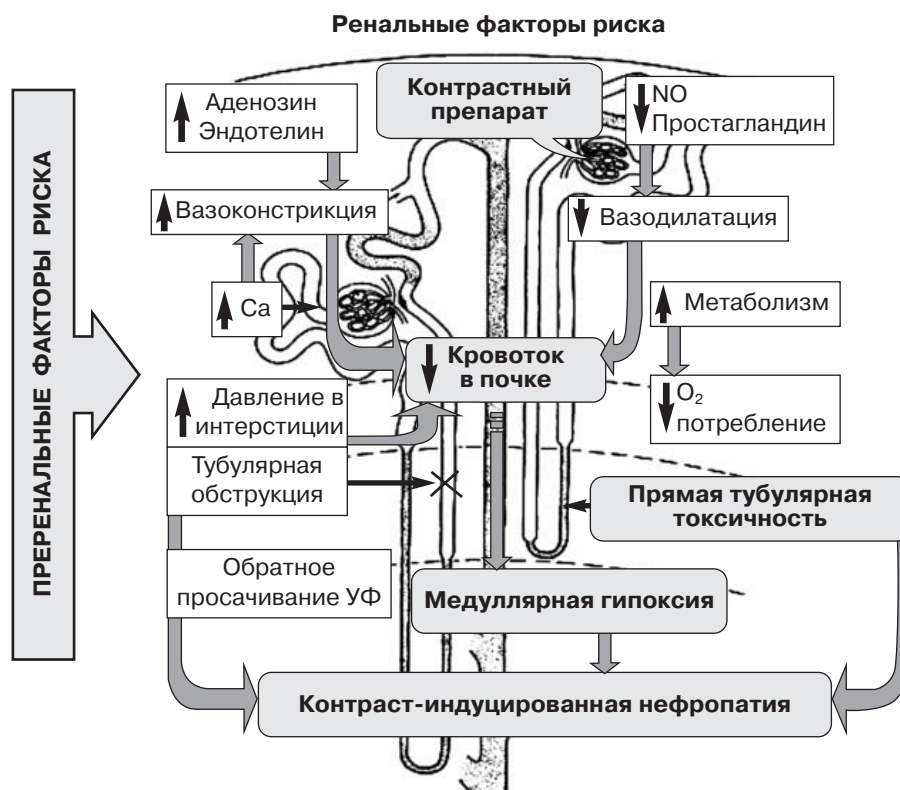
Механизмы, лежащие в основе ОПН, связанной с применением РКС, до конца не выяснены, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев. Предполагают, что КИН возникает в результа-

те синергической комбинации прямого токсического эффекта РКС на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медулярной 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 клетки канальцев;
- тубулярную обструкцию;
- повышение активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, АТ 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 компрессию интратенальной микроциркуляции. Пролонгированная вазоконстрикция афферентных артериол со снижением фильтрационного давления в клубочках неизбежно сопровождается последующей ишемией мозгового вещества почек [3, 59, 82].



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

Было установлено, что РКС, даже изоосмолярные, несмотря на умеренный диурез и натриурез, также вызывают вакуолизацию клеток проксимальных канальцев и способствуют агрегации эритроцитов [43, 45]. На основании этого был сделан вывод о том, что не только осмолярность контрастной среды, но и увеличенная вязкость изоосмолярных средств, и агрегация эритроцитов, индуцируемых 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 играет способность РКС оказывать **прямое цитотоксическое действие**, доказанное на уровне клеток эпителия канальцев (вакуолизация эпителиальных клеток проксимальных канальцев, некроз клеток и интерстициальное воспаление) и независимое от гипоксии [13, 77]. Структурные повреждения клеточной поверхности обусловлены, главным образом, дисрегуляцией и нарушением 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, который может вызывать вакуолизацию эпителиальных клеток в проксимальных канальцах [13]. Свидетельством увеличения в почке продукции свободных радикалов кис-



**Таблица 1.** Факторы риска контраст-индуцируемой нефропатии

**Радиоконтрастные препараты**

Осмолярность  
Большой объем  
Путь введения  
Повторное применение через 72 ч  
Осложнения при предыдущем применении

**Предшествующая почечная недостаточность**

**Сахарный диабет с почечной недостаточностью**

**Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема**

Сердечная недостаточность (NYHA III и IV ФК)  
Инфаркт миокарда  
Цирроз печени  
Нефротический синдром  
Диуретики, особенно фуросемид  
Абдоминальные потери жидкости  
Дегидратация

**Длительная гипотензия**

Сопутствующее применение диуретика и иАПФ

**Метаболические нарушения**

Сахарный диабет  
Гиперурикемия  
Гиперкальциемия  
Гиперхолестеринемия

**Множественная миелома**

**Нефротоксические препараты**

Нестероидные противовоспалительные  
Аминогликозиды  
Амфотерицин В  
Циклоспорин А  
Препараты на основе платины  
Сульфаниламиды

**Пожилой возраст**

**Артериальная гипертензия**

**Анемия**

**Протеинурия**

**Сепсис**

**Атопическая аллергия**

посредственно связана с гемодинамическими изменениями.

Гормоны и нейромедиаторы осуществляют нейроэндокринный контроль медуллярной оксигенации. В медуллярном веществе синтезируются факторы роста, такие как инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1), эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли и т. д., которые действуют как внутрпочечные аутокринные или паракринные медиаторы. Ус-

тановлено также, что экзогенный IGF-I и эпидермальный фактор роста ускоряют восстановление функции почек при экспериментальной почечной недостаточности.

Патофизиологические последствия выраженной медуллярной гипоксии, индуцированной РКС, включающие повреждение канальцев и снижение уровней IGF-I, могут играть определенную роль в возникновении КИН.

В последние годы в регуляции внутривисочковой гемодинамики 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 системной гипертензивной реакции. Напротив, активаторы синтеза NO способствуют повышению внутривисочкового давления и СКФ путем расслабления тонуса афферентной артериолы. Кроме того, 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].

Большое внимание в возникновении КИН уделяется роли **аденозина**, так как он является важным медиатором снижения почечного кровотока и СКФ. Полагают, что контрастный препарат внутри канальцев активирует обратную тубулогломерулярную связь и увеличивает почечные концентрации аденозина в результате повышенного гидролиза аденозинтрифосфата. Полагают, что именно аденозин увеличивает эффект РКС на региональный кровоток в почке [1, 42]. Этот факт подтверждают экспериментальные исследования, выявившие нефропротективный эффект антагонистов аденозина – теофиллина или аминофиллина [24, 29]. В то же время блокада выработки сосудорасширяющих простагландинов индометацином и снижение содержания натрия в организме усиливают эффект аденозина на почки [34, 57]. Кроме того, предшествующая введению контраста ишемия в почке способствует блокаде выработки простагландинов и увеличению продукции аденозина, что приводит к ренальной вазоконстрикции [25]. Биологическое взаимодействие между адено-

зином и вазоактивными субстанциями эндотелина остается неизвестным [55].

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

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

Осмотическая нагрузка РКС может плохо переноситься, если почечная циркуляция “скомпрометирована”, например, у больных с СД или почечной недостаточностью (когда риск нефропатии особенно высок). У таких пациентов 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 РКС почечная недостаточность не возникает при отсутствии предшествующих нарушений в системном или почечном кровообращении [59].

**Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии** могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом (см. табл. 1).

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

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

Контрастное средство не реабсорбируется в почечных канальцах. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек при его внутрисосудистом применении составляет около 2 ч; в течение 4 ч 75% экскретируется почками, а в течение 24 ч – 98% назначенной дозы [41, 74]. Приблизительно через 150 мин концентрация РКС стремительно снижается, 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 mOsm/kg 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 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), 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, не было установлено различий в нефротоксичности между высоко- и низкоосмолярными РКС при сохранной функции почек (с СД и без него). 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 mOsm/kg – изоосмолярное крови при всех концентрациях) являются самым современным классом рентгеноконтрастных препаратов (йодиксанол – визипак). Визипак

**Таблица 2.** Типы контрастных препаратов

Тип рентгеноконтрастного средства		Международное название	Торговое название
Ионные	Мономеры (высокоосмолярные)	Амидотризоат  Метризоат Иоталамат Йодамид Йокситаламат Диатризоат	Урографин Гипак Тразограф Триомбраст Изопак Конрей, вазорей Йодамид Телебрикс
	Димеры (низкоосмолярные)	Иоксаглат	Гексабрикс
Неионные	Мономеры (низкоосмолярные)	Иопромид Иогексол Иопамидол Иобитридол  Иоверсол Иоксилан Иомепрол	Ультравист Омнипак Йопамиро Ксенетикс Лопамиро Оптирей Оксилан
	Димеры (изоосмолярные)	Иодиксанол	Визипак

вызывает меньший осмотический диурез, натриурез 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 при введении йодиксанола пациентам из группы риска (с почечной недостаточностью в сочетании с СД и без него) без дополнительных профилактических мер вероятность развития нефропатии была в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 45% меньше по сравнению с низкоосмолярным РКС [5]. Это исследование продемонстрировано, что йодиксанол обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов из группы риска.

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

Объем РКС и его повторное применение с коротким интервалом (менее чем 48 ч) 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 РКС выше при внутриартериальном введении (2–7% случаев), чем внутривенном (1% случаев). Этот эффект обусловлен фактом более высокой острой внутриартериальной концентрации РКС при внутриартериальном введении, чем при внутривенном [19].

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

К факторам, увеличивающим риск поражения почек РКС, относятся: предшествующее нарушение функции почек, диабетическая нефропатия с почечной недостаточностью,

уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, конкурентное применение нефротоксических лекарств, пожилой возраст и т. д. (см. табл. 1) [16, 28, 80].

#### **Предшествующее нарушение функции почек**

Независимо от причины, предшествующая (и часто не диагностированная) хроническая почечная недостаточность (ХПН) является одним из **самых важных факторов риска КИН** [54, 58, 62, 70]. В большом клиническом исследовании только у 8% пациентов с базовым уровнем  $C_r$  в сыворотке ниже 1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) было отмечено увеличение уровня  $C_r$  более чем, 0,5 мг/дл, и ни в одном случае уровень  $C_r$  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  $C_r$  составил менее 47 мл/мин/1,73м<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  $C_r$  в сыворотке  $\geq 0,5$  мг/дл) у пациентов с нормальной функцией почек, но высокий риск у пациентов с предшествующим нарушением функции почек (уровень  $C_r > 1,2$  мг/дл). Риск увеличивался экспоненциально с ростом концентрации  $C_r$  в сыворотке (например, 20% случаев при уровне  $C_r$  2,0 мг/дл [177 мкмоль/л]). Сходные результаты получены и в двух других исследованиях – в популяции с базовым уровнем концентрации  $C_r$  в сыворотке, составляющей в среднем 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), КИН развилась у 30–50% пациентов [69, 71]. Высокодостоверные различия между увеличенным базовым уровнем  $C_r$  и частотой нефротоксичности установили R.D. Moore и соавт. [51]. (различия составили от 2% с базовым уровнем  $C_r < 1,5$  мг/дл до 20% с уровнем  $C_r > 2,5$  мг/дл;  $p < 0,001$ .)

Следует отметить, что у пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии и другим диагностическим исследованиям с применением РКС, часто выявляется различная степень дисфункции почек. Ассоциации эти не случайны, так как коронарная болезнь сердца часто сочетается с атеросклеротическим поражением сосудов почек, стенозом по-

чечных артерий [21]. Умеренная почечная недостаточность может являться независимым предиктором наличия существенной коронарной болезни сердца [63]. Поэтому неудивительно, что у таких пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией чаще плохой прогноз [30, 78]. В.R. Hemmelgarn и соавт. [33] провели анализ последствий коронароангиографии 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  $C_r > 2,3$  мг/дл – 30%, в то время как при уровне  $C_r$  в сыворотке  $< 2,3$  мг/дл только 4%.

**Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема**, обусловленного сердечной недостаточностью III и IV ФК (NYHA), циррозом печени, абдоминальной потерей жидкости или длительной гипотензией (например, индуцированной интенсивным комбинированным антигипертензивным лечением иАПФ и диуретиками, особенно фуросемидом) и дегидратацией, способствует 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]. Так, P.S. Parfrey и соавт. [58] в проспективном исследовании пациентов с СД и сохранной функцией почек выявили развитие клинически существенной почечной недостаточности после введения РКС (установленной как увеличение уровня  $C_r$  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  $C_r$  в сыворотке крови и возрастает при наличии СД. Частота КИН у больных СД с  $C_r < 2,0$  мг/дл составляет 3,6% наблюдений, при уровне  $C_r$



2,0–4,0 мг/дл – 27 и 81% случаев – при превышении  $S_{\gamma}$  4,0 мг/дл [15]. С. J. Davidson и соавт. [22] показали, что риск КИН возрастает экспоненциально при увеличении базального уровня  $S_{\gamma}$  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 с СД и нормальной функцией почек показаний к прекращению приема препарата перед рентгеноконтрастным исследованием нет. Однако все-таки кажется благоразумным просить пациентов в подгруппах высокого риска не принимать этот препарат в течение 48 ч до процедуры и после применения контраста.

#### Нефротоксические лекарства

Нефротоксические лекарственные препараты являются частой причиной развития ОПН [39]. Лекарственные препараты с прямой нефротоксичностью (например, циклоспорин А, аминогликозиды, амфотерицин, цисплатина) и препараты, ингибирующие локальные эффекты вазодилатации простагландинов (например, НПВП), делают почку более уязвимой к нефротоксичным РКС [42, 55]. Нестероидные противовоспалительные препараты 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 слушенными 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 предрасполагать 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, многие из которых весьма характерны для пациентов, требующих диагностических и интервенционных процедур.

#### Список литературы

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. V. 94. P. 1069–1075.
2. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications // *Arch. Intern. Med.* 1990. V. 140. P. 1693–1695.
3. Almö T., Frennby B., Sterner G. Determination of glomerular filtration rate (GFR) with contrast media. In: H.S. Thomsen, R.N. Muller, R.F. Mattrey edit. *Trends in contrast media.* Berlin: Springer Verlag. 1999. P. 81–94.

4. *Anderson R.J., Linas S.L., Berns A.S. et al.* Nonoliguric acute renal failure // *N. Engl. J. Med.* 1977. V. 296. P. 1134–1138.
5. *Aspelin P., Aubry P., Fransson S-G.* Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348(6). P. 491–499.
6. *Baker L.R.I.* Drugs and the kidney. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical medicine*, 4<sup>th</sup> ed. London, England: Saunders, 1998. P. 565–567.
7. *Bakris G.L., Burnett J.C.J.* A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics // *Kidney Int.* 1985. V. 27. P. 465–468.
8. *Bakris G.L., Lass N.A., Glock D.* Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors // *Kidney Int.* 1999. V. 56. P. 206–210.
9. *Baliga R., Ueda N., Walker P.D., Shah S.V.* Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. V. 29. P. 465–477.
10. *Barrett B.J., Carlisle E.J.* Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // *Radiology.* 1993. V. 188. P. 171–178.
11. *Barrett B.J., Parfrey P.S.* Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. P. 1449–1450.
12. *Barrett B.J.* Contrast nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. V. 5. P. 125–137.
13. *Battenfeld R., Khater A.R., 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. V. 26. P. 35–39.
14. *Berg K.J.* Nephrotoxicity related to contrast media // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000. V. 34. P. 317–322.
15. *Berns J., Rudnick M.* Radiocontrast media associated nephrotoxicity // *Kidney.* V. 1992. 24. P. 1–5.
16. *Bostom A.G., 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. V. 13. P. 2140–2144.
17. *Brady R.B., Singer G.G.* Acute renal failure // *Lancet.* 1995. V. 346. P. 1533–1540.
18. *Brezis M., Rosen A.S.* Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 332. P. 647–655.
19. *Byrd L., Sherman R.L.* Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review // *Medicine.* 1979. V. 58. P. 270–279.
20. *Chalmers N., Jackson R.W.* Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Brit. J. Radiol.* 1999. V. 72. P. 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. V. 60. P. 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. V. 110. P. 119–124.
23. *Dawnay A.B.S.J., Thornley C., Nockler I., Webb J.A.W., Cattel W.R.* Tamm-Horsfall glycoprotein excretion and aggregation during intravenous urography: relevance to acute renal failure // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. P. 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. V. 10. P. 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. V. 10. P. 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. V. 90. P. 1068–1073.
27. *Gleeson T., Bulugahapitiya S.* Contrast-Induced Nephropathy // *Am. J. Roentgenol.* 2004. V. 183(6). P. 1673–1689.
28. *Goldenberg I., Matetzky S.* Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // *CMAJ.* 2005. V. 24. P. 172 (11).
29. *Gouyon J.B., Guignard J.P.* Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits // *Kidney Int.* 1988. V. 33. P. 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. V. 38. P. 1049–1053.
31. *Grynne B.H., Nossen J.D., Bolstad B., Borch K.W.* Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque // *Acta Radiol.* 1995. V. 36. P. 265–270.
32. *Haylor J.L., El Sayed A.A., El Nahas A.M., Morcos S.K.* The effect of sodium iohalamate on the vascular resistance of the isolated perfused rat kidney // *Br. J. Radiol.* 1991. V. 64. P. 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. V. 37. P. 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. V. 40. P. 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. V. 3. P. 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. V. 2. P. 153–157.
37. *Hizoh 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. V. 13. P. 911–918.
38. *Jakobsen J.A., Bjorg L., Kristoffersen D.T. et al.* Evaluation of renal function with delayed CT after injection of non-ionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers // *Radiology.* 1992. V. 182. P. 419–424.
39. *Kappel J., Calissi P.* Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency // *Can. Med. Assoc. J.* 2002. V. 166. P. 473–477.
40. *Katholi R.E., Taylor G.J., McCann W.P. et al.* Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline // *Radiology.* 1995. V. 195. P. 17–22.
41. *Katzberg R.W.* Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity // *Radiology.* 1997. V. 204. P. 297–312.

42. Kolonko A., Wiecek A. Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives // *Nephrol. Dial Transplant.* 1998. V. 13. P. 803–806.
43. Lancelot E., Idee J.-P., Lacledere C., Santus R., Corot C. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest // Radiol.* 2002. V. 37. P. 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. V. 275. P. 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. V. 53. P. 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. V. 49. P. 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. V. 89(5). P. 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. V. 349. P. 1333–1340.
49. McCarthy C., Becker J. Multiple myeloma and contrast media // *Radiology.* 1992. V. 183. P. 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. V. 103. P. 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. P. 182. V. 649–655.
52. Morcos S.K., Thomsen H.S. Webb JAW 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. V. 9. P. 1602–1613.
53. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity: questions and answers // *Br. J. Radiol.* 1998. V. 71. P. 357–365.
54. Morcos S.K. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far // *Clin. Radiol.* 2004. V. 59. P. 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. V. 33. P. 356–365.
56. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V. 39. P. 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. V. 9. P. 661–665.
58. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.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. V. 320. P. 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. V. 13. P. 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. V. 18. P. 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. V. 105. P. 2826–2829.
62. Rezkalla S.H. Contrast Nephropathy // *Clinical Medicine.* 2003. V. 1(4). P. 301–304.
63. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002. V. 105. P. 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. V. 24. P. 713–727.
65. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // *Kidney Int.* 1995. V. 47(1). P. 254–261.
66. Russo D., Minutolo R., Cianciaruso B., Memoli B. et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 6. P. 1451–1458.
67. <http://www.cmaj.ca/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jnephrol&resid=6/5/1451>
68. Safirstein R., Andrade L., Vieira J.M. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 210–212.
69. Simon E.E. Potential role of integrins in acute renal failure // *Nephrol. Dial Transplant.* 1994. V. 9 (Suppl 4). P. 26–33.
70. 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. V. 331. P. 1416–1420.
71. Solomon R. Contrast medium-induced acute renal failure // *Kidney Int.* 1998. V. 53. P. 230–242.
72. Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J. 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. V. 33. P. 403–411
73. Taliercio C.P., Vlietstra R.E., Ilstrup D.M. et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high-risk patients undergoing cardiac angiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. V. 17. P. 384–390.
74. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *Brit. J. Radiology.* 2003. V. 76. P. 513–518.
75. Thomsen H.S., Golman K., Hemmingsen L. et al. Contrast medium induced nephropathy: Animal experiments // *Frontiers Eur. Radiol.* 1993. V. 9. P. 83–108.
76. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // *B.J.U. Int.* 2000. V. 86 (Suppl 1). P. 1–10.
77. Tublin M.E., Murphy M.E., Tessler F.N. Current concepts in contrast media-induced nephropathy // *A.J.R.* 1998. V. 171. P. 933–939.
78. Ueda J., Nygren A., Hansell P., Ulfendahl H.R. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney // *Acta Radiologica.* 1993. V. 34. P. 83–87.

79. [http://www.cmaj.ca/cgi/external\\_ref?access\\_num=8427755&link\\_type=MED](http://www.cmaj.ca/cgi/external_ref?access_num=8427755&link_type=MED)
80. *Vaitkus P.T.* Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure // *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. 1000–1008.
81. *Wang A., Holeslaw T., Bashore T.M. et al.* Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism // *Kidney Int.* 2000. V. 57. P. 1675–1680.
82. *Waybill M.W., Waybill P.N.* Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001. V. 12. P. 3–9
83. *Weinbroum A.A., Reduck V., Ben-Abraham R., Karchevski E.* N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 272. P. 292–298.
84. *Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R.* Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction // *Kidney Int.* 1992. V. 41. P. 1408–1415.
85. *Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R.* Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus // *Kidney Int.* 1994. V. 45. P. 259–265.
86. *Yoshioka T., Fogo A., Beckman J.K.* Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion // *Kidney Int.* 1992. V. 41. P. 1008–1015.

## НОВЫЕ КНИГИ

*А.Ю. Васильев, Ю.И. Воробьев, В.П. Трутень.* Лучевая диагностика в стоматологии. М.: Медика. 2007. 425 с.

*А.В. Краев, О.В. Резцов.* Анатомия человека. Т. 1: в 2 кн.: 2-ое изд., перераб. и доп. М.: Изд-во "Медкнига", 2007. – 552 с.

*А.В. Краев, О.В. Резцов.* Анатомия человека. Т.2: учебное пособие; в 2 т.: 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во "Медкнига", 2007. – 398 с.

*Д.Г. Курбатов, С.А. Дубинский.* Лучевая диагностика острого пиелонефрита: практическое руководство с рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2006 г. М.: Медпрактика-М, 2007. – 95 с.

*Л.М. Портной, О.В. Вятчанин, Е.А. Степанова.* "Почему лучевое исследование необходимо в диагностике "современного" рака желудка". Атлас. М.: "Издательский дом Видар-М". 2007, – 456 с.

*Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов.* Лучевая терапия. Т. 2.: учебн. для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 187 с.