

О.М. Михальченко, В.П. Стельмащук (Київ)

КОНТРАСТ-ІНДУКОВАНА НЕФРОПАТІЯ. ФАКТОРИ РИЗИКУ. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ. ПРОФІЛАКТИКА

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами

Проаналізовано патогенетичні механізми, фактори ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії (КІН) після діагностичних обстежень із використанням йодовмісних препаратів. Опрацьовано дані зарубіжних джерел із приводу динаміки збільшення випадків КІН. Запропоновано алгоритм визначення факторів ризику розвитку КІН. Систематизовано оцінку доцільності дослідження з використанням йодовмісних препаратів. Запропоновано алгоритм тактики ведення пацієнтів перед діагностичним обстеженням і при розвитку КІН.

Ключові слова: комп'ютерна томографія, контраст індукована нефропатія, йодовмісні контрастні препарати, гостре ушкодження нирок.

Останніми десятиліттями значно розширились можливості діагностики різноманітних захворювань завдяки прогресу сучасних методів медичної візуалізації. Провідні позиції займають комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), які для поліпшення інформативності дослідження проводяться з довенним контрастним підсиленням йодовмісними препаратами. Зі збільшенням кількості проведених у світі таких обстежень зростає число повідомлень про ускладнення внаслідок вказаних методик. Крім загальновідомих анафілактичних ускладнень при довенному введенні контрастних речовин, існують відстрочені в часі ускладнення. Найбільш відомими є контраст-індукована нефропатія (КІН) і нефрогенний системний фіброз (НСФ).

Актуальність питання визначена щорічним використанням у світі понад 60 млн доз рентгеноконтрастних препаратів [1]. Як наслідок, на 1 млн обстежень реєструється 150 тис. випадків КІН. За частотою лікарняного гострого ушкодження нирок (ГУН) КІН посідає третє місце серед провідних причин. За відсутності факторів ризику КІН виникає у 0–5%, а за їх наявності – у 9–40%, а в пацієнтів зі значною попередньою дисфункцією нирок – у 50–90% випадків. У 1–6% випадків КІН необхідна замісна ниркова терапія (ЗНТ), причому летальність досить висока і становить 25–71%. Дворічна тривалість життя в таких пацієнтів не перевищує 19% [2].

Мета роботи:

1. Узагальнити існуючі відомості стосовно етіопатогенезу, критеріїв діагностики та методів профілактики розвитку КІН.

2. Звернути увагу широкого кола фахівців на:
 - а) реально вищому відсотку випадків КІН, ніж фіксується за критеріями олігоанурії;
 - б) відсутності механізму контролю за позалікарняними КІН, які виникають у пацієнтів при амбулаторних КТ із використанням довенного контрастного підсилення.
3. Запропонувати механізм контролю за розвитком позалікарняної КІН, залучивши до цього самого пацієнта.

Матеріали та методи

У роботі використано дані стосовно проведення довенних рентгеноконтрастних обстежень за 2011–2012 рр. у КЛ «Феофанія» у 894 пацієнтів. Опрацьовано матеріали вітчизняних і зарубіжних публікацій за темою [4–10].

Результати дослідження та їх обговорення

Під час ретроспективного аналізу з'ясовано, що протягом 2011–2012 рр. 5 пацієнтів після КТ із використанням довенного контрастування потребували в подальшому проведенні гемодіалізу в КЛ «Феофанія», з них для 2 осіб гемодіаліз рекомендований пожиттєво.

Традиційно гостра ниркова недостатність (ГНН) поділялася на преренальну, ренальну та постренальну за походженням, а щодо темпу діурезу – на олігоануричну чи не олігуричну форму. Відповідно, олігоанурична форма мала стадії: початкову, олігоанурії, полі-

Таблиця 1
Критерії гострого ушкодження нирок

Стадія	Креатинін сироватки	Обсяг і темп діурезу
1	↑ креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л протягом 48 год. або ↑ креатиніну в 1,5–1,9 разу від початкового рівня	$< 0,5$ мл/кг/год. за 6–12 год.
2	↑ креатиніну в 2,0–2,9 разу від початкового рівня	$< 0,5$ мл/кг/год. за > 12 год.
3	↑ креатиніну в ≥ 3 рази від початкового рівня або ↑ креатиніну до ≥ 354 мкмоль/л або початок замісної ниркової терапії або у пацієнтів до 18 років ↓ ШКФ до < 35 мл/хв./1,73	$< 0,3$ мл/кг/год. за ≥ 24 год. або анурія протягом 24 год.

урії, відновлення діурезу та розршення процесу. Результатом лікування (або не лікування) було повне одужання без залишкових явищ, трансформація у прогресуючу хронічну ниркову недостатність (ХНН) із перспективою тривалої замісної ниркової терапії (ТЗНТ) або смерть хворого від ускладнень лікування і супутньої патології. Такий розподіл не втратив актуальності й дотепер. Але з'явилися нові погляди щодо терміну «гостра ниркова недостатність» (ГНН), критерії її діагностики, лікування й профілактики. Це відображається на сучасному підході до патологічних станів із залученням нирок до процесу. Класичний підхід до поняття «гостра ниркова недостатність» (ГНН) не давав уяви про ступінь і швидкість ураження нирок, і тому з 2011 р. почав використовуватися новий термін «гостре ушкодження нирок» (ГУН). Критерії ГУН востаннє переглядалися в 2012 р., тоді KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) визначив ці критерії ГУН (табл. 1).

У будь-якому випадку для встановлення діагнозу ГУН необхідні дві умови:

1. Стан розвивається протягом 1–7 діб і тримається не менше 24 год.
2. Функція нирок порушена, що оцінюється за критеріями, наведеними в табл. 1.

*Визначення поняття
контраст-індукованої нефропатії*

З урахуванням сучасних поглядів на гостре ниркове ушкодження, контраст-індукована нефропатія – це ГУН, яке виникає протягом 48 год. або раніше від моменту доведення рентгенконтрастного препарату, яке проявляється:

- ❖ ↑ рівня сироваткового креатиніну на $26,5$ мкмоль/л або
- ❖ його ↑ в $\geq 1,5$ разу від вихідного показника або

- ❖ ↓ обсягу і темпу діурезу до $< 0,5$ мл/кг/год. за 6 год. та
- ❖ не можна пояснити альтернативною причиною.

Патогенетичні механізми контраст-індукованої нефропатії та розвитку гострого ушкодження нирок

КТ-контрастні речовини для доведення вводяться за декількома критеріями: вони можуть бути іонними та неіонними, мономерами чи димерами, високоосмолярними, низькоосмолярними та ізоосмолярними (табл. 2).

КТ-контрастні речовини при доведенні вільно фільтруються в нирковому клубочку і не реабсорбуються, їх концентрація в просвіті ниркового каналця в 50–100 разів вища, ніж у крові, тому навіть ізо- та гіпоосмолярні контрастні препарати сприяють гіперосмолярності сечі та прямому цитотоксичному ефекту на каналцевий епітелій. Основний гемодинамічний ефект контрастних препаратів – вазоконстрикція за рахунок збільшення локальної концентрації аденозину зі зниженням ниркового кровотоку й швидкості клубочкової фільтрації. Це приводить до гіпоксії каналцевого епітелію, його злущування у просвіт каналця і розвитку ГУН.

Фактори ризику розвитку КІН можна умовно поділити на:

- пов'язані з контрастним препаратом;
- пов'язані з пацієнтом.

Фактори ризику, пов'язані з рентгенконтрастним препаратом:

- Осмолярність препарату: ізо- та гіпоосмолярні препарати викликають менший відсоток КІН порівняно з високоосмолярними при однакових факторах ризику з боку пацієнта.
- Великий обсяг введення препарату: при коронарографії застосування кожних наступних 100 мл контрасту пов'язано із ↑ ризику нефропатії на 12%.

Таблиця 2

Класифікація довенних контрастних препаратів

Тип РКП		Міжнародна назва	Комерційна назва
Іонні	Мономери високоосмолярні	Амідотризоат	Урографін, Тріомбрас, Гіпак, Тразограф
		Метризоат	Ізопак
		Йоталамат	Конрей, Вазорей
		Йодамід	Йодамід
		Йокситаламат	Телебрікс
	Дімери низькоосмолярні	Йоксаглат	Гексабрікс
Не іонні	Мономери низькоосмолярні	Йопромід	Ультравіст
		Йогексол	Омніпак, Томогексол
		Йопамідол	Йопамірол
		Йобитридол	Ксенетікс
		Йоверсол	Оптірей
		Йомепрол	Іомерон
	Дімери ізоосмолярні	Йодіксанол	Візіпак

Нефротоксичність рідко виникає при використанні понад 100 мл препарату.

- Шлях введення: нефротоксичність вища при в/а введенні, ніж в/в.
- Повторне застосування препарату з інтервалом <48 год. корелює із ризиком КІН.
- Розвиток ГУН при попередньому застосуванні контрастного препарату.
Фактори ризику, пов'язані із самим пацієнтом:
- Похилий вік: старше 70 років.
- Артеріальна гіпертензія.
- Анемія.
- Протеїнурія.
- Сепсис.
- Атопічна алергія.
- Хронічна хвороба нирок.
- Зменшення ефективного внутрішньосудинного обсягу: серцева недостатність (III та IV за NYHA), інфаркт міокарда, цироз печінки, нефротичний синдром, застосування діуретиків (особливо фуросеміду), абдомінальні втрати рідини, дегідратація.
- Тривала гіпотонія.
- Супутній прийом діуретиків та інгібіторів АПФ.
- Метаболічні порушення: цукровий діабет, гіперурікемія, гіперкальціємія, гіпомагніємія, гіперхолестеринемія.
- Множинна мієлома.

Таблиця 3
Фактори ризику

№	Фактори ризику контраст-індукованої нефропатії (ESUR, 2003)
1	Вік понад 70 років
2	Цукровий діабет
3	Повторне застосування рентгенконтрасту
4	Застійна серцева недостатність
5	Цироз печінки
6	Нефротичний синдром
7	Периферійна ангіопатія
8	Застосування діуретиків, особливо фуросеміду
9	НСПЗП, Циклоспорін, Аміноглікозиди, Амфотеріцин В
10	Артеріальна гіпертензія
11	Гіперурікемія та гіперхолестеринемія
12	Множинна мієлома

Таблиця 4
Кількість балів за факторами ризику

Фактор ризику	Кількість балів
Систолічний АТ <80 мм рт. ст. понад 1 годину	5
Інотропна підтримка	5
Застосування аортальної контпульсації	5
Серцева недостатність (NYHA III–IV ФК), набряк легень в анамнезі або їх поєднання	5
Вік >75 років	4
Гематокрит <39% (чол.) або <36% (жін.)	3
Цукровий діабет	3
Об'єм контрастного препарату	1 на кожні 100 мл
Креатинін сироватки >133 мкмоль/л	4
або ШКФ (по MDRD):	
від 40 до <60 мл/хв/1,73 м ²	2
від 20 до 39 мл/хв/1,73 м ²	4
<20 мл/хв/1,73 м ²	6

Таблиця 5
Оцінка факторів ризику

Категорія ризику	Загальні бали	Ризик КІН у %	Ризик ГД у %
Низький	5	7,5	0,04
Помірний	від 6 до 10	14	0,12
Високий	від 11 до 15	26	1,09
Дуже високий	16 та ↑	57	12,6

- Вживання нефротоксичних препаратів: нестероїдних протизапальних, аміноглікозидів, амфотеріцину В, циклоспорину А, препаратів на основі платини, сульфаніламідів.

Стратифікація факторів ризику

У більшості випадків обстеження з контрастним підсиленням є плановою процедурою, і проблема ГУН може бути зведена до мінімуму при виявленні пацієнтів групи ризику й відповідної їх підготовки.

За рекомендаціями Європейської спілки урогенітальної радіології (ESUR), наявність ушкодження нирок (рівень креатиніну сироватки >120 мкмоль/л; ШКФ <50 мл/хв/1,73 м²) і цукрового діабету пов'язана з високим

ризиком КІН після застосування рентгенконтрастного препарату, як і поєднання трьох і більше станів (табл. 3).

Існує проста оцінка ступеня ризику КІН перед проведенням ендоваскулярних процедур, запропонована R. Mehran (в модифікації В. Barrett і P. Parfrey) [3]. До факторів ризику автори відносять клінічні стани, пов'язані з пацієнтом і процедурою. На підставі сумарної оцінки балів визначається категорія ступеня ризику: низька, помірна, висока та дуже висока. Відповідно, імовірність гострого зниження функції нирок зростає зі збільшенням сумарного балу ризику. Так, при низькому ступені ризику частота випадків КІН становить 7,5%, а серед пацієнтів із дуже високим ступенем – 57,3% (табл. 4 і 5).

Пацієнти з нормальною нирковою функцією та відсутністю визнаних факторів ризику КІН не потребують профілактичних втручань перед рентгенконтрастним обстеженням.

У пацієнтів із наявністю факторів ризику КІН проводиться їх бальна сумарна оцінка та з'ясовується співвідношення ризик КІН / користь обстеження.

У пацієнтів із високим ризиком КІН використовуються альтернативні візуалізуючі методи діагностики за умови, що вони в змозі забезпечити необхідну інформативність.

При неможливості використання альтернативних методів проводиться:

- модифікація факторів ризику;
- відповідна передпроцедурна фармакологічна підготовка.

Модифікація факторів ризику пацієнта:

1. Виведення з циркуляторного колапсу до отримання темпу діурезу 1 мл/кг/год.
2. Корекція електролітних розладів, особливо гіпо Mg 2+.
3. Відміна за 3–4 доби до планового рентгенконтрастного обстеження (якщо це не погіршить перебіг захворювання) потенційно нефротоксичних препаратів: НСПЗП, аміноглікозидів, цисплатину, циклоспорину А, амфотеріцину В, інгібіторів кальцинейрину (Такролімус), діуретиків, інгібіторів АПФ і БРА II.
4. Відміна метформіну за 1 добу до та на 2–3 доби після обстеження. Переведення пацієнта на протий інсулін при потребі.
5. Корекція анемії – гемоглобін вище 100 г/л.

Передпроцедурні методи профілактики контраст-індукованої нефропатії:

1. Відміна нефротоксичних препаратів за 3 доби.
2. Застосування контрастного препарату із- або гіпоосмолярного і розрахунок мінімально ефективного обсягу препарату.
3. Визначення креатиніну, сечовини, електролітів за 3–4 доби до та протягом 48–72 год. після обстеження.
4. Гідратація 0,9% NaCl або 4% бікарбонатом натрію доведено 1 мл/кг/год. протягом 6–12 год. перед процедурою і протягом 12–24 год. після неї.
5. Призначення N-ацетилцистеїну 600 мг (1200 мг при ХХН і ЦД) перорально 2 рази на добу перед процедурою та в день процедури або 150 мг/кг доведено протягом 5 год.

Ефективність у профілактиці контраст-індукованої нефропатії не доведена та не рекомендується:

1. Антагоністи аденозину: теофілін, амінофілін.
2. Селективний агоніст допамін-1 рецепторів: фенолдопам.
3. Блокатори Са каналів: нефідіпін, нетрендіпін.
4. Діуретики: фуросемід, торасемід і манітол.

5. Допамін.
6. Передсердний натрій уретичний пептид.
7. Блокатори рецепторів ендотеліну.
8. Простагландин Е 1.
9. Превентивний гемодіаліз.

Враховуючи вищенаведені фактори ризику, більшість з яких не модифіковані, зрозуміло, що ризик КІН не є чимось далеким і примарним. Багато пацієнтів, які обстежуються з довшим контрастним підсиленням, перебувають у відділеннях не нефрологічного профілю, а лікуючі лікарі здебільшого не акцентують увагу на ризику КІН. У багатьох випадках попередження КІН є завданням лікаря відділення променевої діагностики і полягає у відміні призначеного обстеження при виявленні підвищених показників креатиніну сироватки крові. Це затягує процес діагностики, нервує пацієнта і аж ніяк не модифікує фактори ризику.

Іншою проблемою у плані КІН є амбулаторні пацієнти. Вони планують обстеження з контрастним підсиленням, мають рівень креатиніну сироватки нижчий за 120 мкмоль/л (що дає змогу лікарю відділення променевої діагностики провести обстеження), але водночас мають фактори ризику і дефіцит часу: прийшовши на обстеження вже запізно відмінити потенційно нефротоксичні препарати й проводити підготовку (її слід здійснювати протягом попередніх 12 год.). До того ж ці пацієнти після обстеження опиняються поза полем зору клініциста, настороженого саме в плані розвитку КІН. У кращому випадку лікар, який призначає пацієнту обстеження амбулаторно (або в численних комерційних центрах), на наступній після обстеження консультації, можливо, питає в нього про діурез і навряд поцікавиться рівнем креатиніну і темпом діурезу протягом 3, а тим більше 7 діб (відповідно до критеріїв ГУН) після обстеження.

Виходом із даної ситуації може бути:

1. Поширення знань лікарів багатьох спеціальностей, а особливо тих, хто спрямовує пацієнтів на діагностичні обстеження з контрастним підсиленням, у напрямку КІН.
2. Адекватна підготовка пацієнтів до проведення обстеження або використання альтернативних неінвазивних методик.
3. Грамотне оформлення документації перед обстеженням.
4. Моніторинг після обстеження.

Висновки

Стосовно стаціонарних пацієнтів ризик КІН буде значно меншим у разі дотримання тактики інформованого ризику:

1. Перед запланованим обстеженням із контрастним підсиленням необхідно детально оцінити фактори ризику, провести бальну оцінку вірогідності виникнення КІН, зафіксувати це в історії хвороби.

2. Слід пояснити пацієнту, що інформація від контрастного обстеження буде більш корисною (якщо це так), ніж ризик КІН.
3. При високому ступені ризику потрібно обговорити можливий розвиток ГУН із перспективою термінальної ХХН і позитивним проведенням ЗНТ, при потребі – залучити лікаря-нефролога з досвідом проведення ТЗНТ.
4. Важливо роз'яснити необхідність проведення передпроцедурної підготовки (інфузійної терапії 0,9% NaCl 1 мл/кг/год. протягом 6–12 год. перед і після обстеження) і попередження розвитку КІН (пероральне навантаження – АЦЦ-600 мг (1200 при цукровому діабеті) 2 р./д. за добу до та вранці в день обстеження).
5. Необхідно належним чином оформити поінформовану згоду пацієнта, при цьому зазначити усі варіанти несприятливого перебігу обстеження: анафілактичний шок, розвиток ГУН із трансформацією у ХНН V ст. (Д) тощо.
6. Обов'язково потрібно контролювати та фіксувати в історії хвороби функцію нирок протягом 72 год. після обстеження.

Перспективи подальших досліджень

При проведенні процедур із довшим контрастуванням амбулаторним пацієнтам або в комерційних діагностичних центрах (тобто коли спостереження за пацієнтом протягом принаймні 3 діб досить проблематичне) доцільно доручити моніторинг за станом нирок самому пацієнтові і паралельно захистити лікаря в юридичному аспекті.

Це можна забезпечити за таких умов:

1. Обов'язкове попереднє обстеження пацієнта перед процедурою на наявність у нього факторів ризику за стандартним переліком (функція нирок обов'язкова).
2. Попередній запис на процедуру зі з'ясуванням лікарем променевої діагностики наявних факторів ризику, визначення бальної оцінки ризику ускладнень.
3. Призначення пацієнту програми передпроцедурної підготовки в разі, коли контрастне обстеження вкрай необхідне і немає альтернативи.
4. Оформлення перед обстеженням поінформованої згоди пацієнта з обов'язковим включенням таких пунктів:
 - пацієнт виконав у повному обсязі (перераховано детально) всі рекомендації з передпроцедурної підготовки;
 - пацієнт зобов'язаний протягом 3 діб від моменту контрастного обстеження лабораторно визначити функцію нирок (рівень сироваткового креатиніну обов'язково);
 - пацієнт зобов'язаний поінформувати заклад, у якому проводилось контрастне обстеження, про збільшення креатиніну на рівень, вищий за наголошений лікарем променевої діагностики;
 - у випадку збільшення креатиніну після обстеження на рівень, вищий за наголошений лікарем променевої діагностики, пацієнт зобов'язаний негайно звернутись до лікаря-нефролога (а за його відсутності – до терапевта) за місцем проживання.

Список літератури

1. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики : депонированная научная работа / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 176–183.
2. Иванов Д. Д. Нефрология в практике семейного врача : навч.-метод. пос. / Д. Д. Иванов, О. М. Корж. – 2-ге вид., переробл. – К., 2012. – 400 с.
3. Нефрология : нац. рук. / гл. ред. Н. А. Мухин ; отв. ред. В. В. Фомин ; Научное о-во нефрологов России, Ассоциации мед. о-в по качеству. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 716 с.
4. Agrawal M. Contrast-induced nephropathy after angiography / M. Agrawal, G. A. Stouffer // Am. Med. Sci. – 2002. – Vol. 323 (5). – P. 252–255.
5. Barrett B. J. Contrast nephrotoxicity / B. J. Barrett // J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – Vol. 5. – P. 125–137.
6. Barrett B. J. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium / B. J. Barrett, P. S. Parfrey // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354 (4). – P. 379–386.
7. Barrett B. J. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents / B. J. Barrett, P. S. Parfrey // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1449–1450.
8. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography / P. Aspelin, P. Aubry, S. G. Fransson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348 (6). – P. 491–499.
9. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast / F. Boccacalandro, M. Amhad, R. W. Smalling, S. Sdringola // Cathet Cardiovasc Intervent. – 2003. – Vol. 58. – P. 336–341.

10. *Prospective* randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy / S. Allaqaband, R. Tumuluri, A. M. Malik [et al.] // *Cathet Cardiovasc Intervent.* – 2002. – Vol. 57. – P. 279–283.

Дата надходження рукопису до редакції: 06.09.2013 р.

**Контраст-індуцирована нефропатія.
Фактори ризику. Критерії діагностики.
Профілактика**

О.М. Михальченко, В.П. Стельмачук (Київ)

Проаналізовані патогенетичні механізми, фактори ризику розвитку контраст-індуцированої нефропатії (КИН) після діагностических досліджень з використанням йодсодержащих препаратів. Використані дані зарубіжних джерел по питанню динаміки росту випадків КИН. Представлено алгоритм визначення факторів ризику розвитку КИН. Систематизована оцінка цільовості дослідження з використанням йодсодержащих препаратів і представлено алгоритм тактики ведення пацієнтів перед проведенням діагностического обстеження і при розвитку КИН.

Ключевые слова: комп'ютерна томографія, контраст індуцирована нефропатія, йодсодержащие контрастні препарати, гостре пошкодження нирок.

**Contrast-induced nephropathy.
Factors of risk. Criteria diagnosis.
Prevention**

О.М. Mykhalchenko, V.P. Stelmaschuk (Kyiv)

The analysis of pathogenetic mechanisms, risk factors for contrast-induced nephropathy (CIN) after diagnostic tests), using contrast agents analyzed data on foreign sources of speakers increased incidence of CIN. The algorithm for determining risk factors for CIN, systematic assessment of the feasibility studies using drugs and yodovmisnyh algorithm tactics of patients prior to diagnostic testing and the development of CIN.

Key words: computed tomography, contrast-induced nephropathy, contrast agents, acute kidney injury.