

DOI: 10.26693/jmbs03.02.208

УДК 616.61-073.75

Пустовойт Г. Л., Ярмола Т. І., Талаш В. В.,
Ткаченко Л. А., Кострікова Ю. А.

ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ПИТАНЬ КОНТРАСТ - ІНДУКОВАНОЇ НЕФРОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

tyarmola@gmail.com

Авторами проведений узагальнюючий аналіз даних літератури щодо проблеми контраст-індукованої нефропатії. Проаналізовано етіологію, фактори ризику, патогенетичні механізми, клінічні прояви контраст-індукованої нефропатії. Опрацьований алгоритм визначення факторів ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії та алгоритм тактики ведення пацієнтів перед діагностичним обстеженням і при розвитку контраст-індукованої нефропатії. Показано, що при визначенні принципів стратифікації тяжкості гострого пошкодження нирок необхідно враховувати вихідний рівень функціональної здатності нирок. У категорію найбільш високого ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії попадають пацієнти з захворюваннями нирок, що мають підвищений рівень сироваткового креатиніну, а також хворі на цукровий діабет, особливо у похилому віці. У більшості випадків рентген-контрастне дослідження є запланованою процедурою, і клінічна значимість проблеми пошкодження нирок може бути зведена до мінімуму при виявленні пацієнтів групи ризику, оцінці ступеня ризику/користі при виборі найбільш інформативного та безпечного методу дослідження, своєчасної корекції факторів ризику, що підлягають модифікації і проведенні профілактичних заходів.

Ключові слова: рентген-контрастні препарати, контраст-індукована нефропатія, гостре пошкодження нирок, фактори ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», № держ. реєстрації 0114U000784.

Вступ. Останніми десятиліттями, завдяки прогресу сучасних методів медичної візуалізації: урографії, ангіографії, коронарографії, бронхографії, ангіопульмографії, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), значно розширилися можливості діагностики різноманіт-

них захворювань. Провідні позиції займають КТ і МРТ з довшим контрастним підсиленням йодовмісними препаратами, які використовуються для поліпшення інформативності дослідження структур органів і систем [13].

Реальне використання рентген-контрастних препаратів (РКП) розпочалося з 1923 року, коли Berberich і Hirsch виконали першу в історії прижиттєву ангіограму артерій і вен руки за допомогою бромиду стронцію. У 1924 році Brooks, використовуючи йодистий натрій, вперше виконав ангіограму артерій нижньої кінцівки, а в 1929 р. Renaldo dos Santos з колегами провели першу прижиттєву черевну аортографію за допомогою йодистого натрію. Проте вкрай висока токсичність солей важких металів і неорганічних солей йоду обмежувала подальший розвиток ангіографії, зважаючи на велику кількість ускладнень. Тому, у 1925–1929 рр. компанією Ернеста Шеринга проводилась активна розробка нових органічних йодовмісних РКП і вже у 1929 році Swick вперше виконав урографію з довшим контрастуванням за допомогою йодовмісного препарату - уроселектану (Schering AG). Починаючи з 50-х років, в клінічну практику РКП з групи діатризоатів (урографін, ренографін, гіпак). Їх використовували для проведення ангіографії, урографії, холецистографії, мієлографії та інших різновидів цих методів.

У 1964 році шведський радіолог Torsten Almen розробив нову концепцію будови РКП. Проте їх іонний характер, гіперосмолярність (в 5 разів вище осмолярності крові) обумовив цілий ряд побічних ефектів: нефропатію, гіпотонію, болючість по ходу судин, нудоту, блювоту та ін. Тому, в 1969 році, на замовлення Torsten Almen, було синтезовано першу неіонну контрастну речовину, осмолярність якої в 2–3 рази була нижчою. Першим таким препаратом став метрізамід. Він значно краще переносився хворими, зменшилася частота ускладнень після виконання ангіографії, але, через свою нестабільність і він також не отримав широкого застосування.

Виконання першої селективної коронарографії в 1958 році F. Sones дало початок розвитку інтервенційної кардіології. В 1977 році A. Gruentzig провів першу балонну ангіопластику коронарних артерій у людини, а в 1986 році U. Sigwart (Швейцарія) і J. Puel (Франція), в різних клініках, незалежно один від одного, виконали перше стентування коронарних артерій, за допомогою більш безпечних, неіонних РКП.

Починаючи з 80-х років минулого століття, були створені і впроваджені стабільні трийодовані мономерні неіонні РКП (Іогексол, Іопромід та ін.), що дають найкращі гарантії рентгенологам з точки зору діагностичної ефективності та безпеки. При цьому, їх безпечність залежала від осмолярності, в'язкості, гідрофільності, розчинності, електричної активності (іонності) та введеної дози [9].

За результатами існуючих доклінічних і клінічних досліджень, неіонні ізоосмолярні РКП з осмолярністю – 290 мОсм/кг H₂O (Йодиксанол) та низькоосмолярні, з осмолярністю 600-844 мОсм/кг H₂O (Йогексол, Іопромід, Йоверсол, Йопамідол, Йоксаглат) РКП, в порівнянні з іонними, осмолярність яких – близько 1500–2000 мОсм/кг H₂O (Меглуміну натрію діатриозат) мають більшу безпечність і кращу переносимість. Проте через високу вартість вони повністю ще не витіснили іонні РКП. Водночас, в інтервенційній кардіології і ангіології для проведення ангіографії, стентування коронарних артерій, операційних процедур використовують тільки неіонні низькоосмолярні та ізоосмолярні РКП [1, 2, 3, 41].

Щорічно у світі використовується понад 60 млн доз РКП [30]. Слід підкреслити, що всі РКП нефротоксичні і можуть викликати серйозне ускладнення – контраст-індуковану нефропатію (КІН) [1, 3, 8]. Навіть при використанні новітніх засобів ризик КІН все-таки залишається високим. Відомо, що на 1 млн обстежень реєструється 150 тис. випадків КІН [30]. При цьому, КІН посідає третє місце серед провідних причин розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) в стаціонарі і розвивається приблизно у 1–5% пацієнтів, що піддаються ендоваскулярним втручанням [3, 21, 30].

Необхідно зазначити, що частота виникнення КІН прямо пропорційна кількості попередніх чинників ризику. Зазвичай, нефротоксичність розвивається у пацієнтів з ознаками хронічної хвороби нирок (ХХН), особливо при наявності протеїнурії, трансплантації нирки в анамнезі [1], хронічної ниркової недостатності (ХНН) [30], порушеннями системної гемодинаміки або при наявності супутньої патології (цукровий діабет, мієломна хвороба, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність та ін.) [6, 8], чи конкуруючому прийомі інших нефротоксичних засобів [1, 8, 35]. Вважають, що введена доза

РКП, жіноча стать та похилий вік пацієнта також являються значущими факторами ризику КІН [1, 35].

Порушення функції нирок є чутливим маркером несприятливих прогностичних наслідків, істотно збільшуючи ризик розвитку кардіоваскулярних, тромбоемболічних ускладнень, смертності, особливо, у пацієнтів групи ризику [3, 8, 41]. Так, якщо в загальній популяції частота КІН становить близько 0–5%, то у пацієнтів високого ризику – 9–40% [30, 42], а у пацієнтів зі значною попередньою дисфункцією нирок – у 50–90% випадків. У 1–6% випадків КІН потребує лікування нирково-замісною терапією (ЗНТ), що вимагає збільшення фінансових витрат на лікування пацієнтів. Дворічна тривалість життя таких пацієнтів не перевищує 19%, а летальність становить 25–71% [8, 13].

Отже, інтенсивне застосування РКП привело до швидкого зростання в популяції числа хворих з КІН. Дана патологія є загально-медичною міждисциплінарною проблемою, що має серйозні медико-соціальні та медико-економічні наслідки. Актуальність її на сьогоднішній день не викликає сумніву, тому автори статті намагались допомогти сучасному лікарю визначитись з поняттям КІН аби запобігти її розвитку, або своєчасно виявити та обрати адекватну терапію, що допоможе зберегти здоров'я, життя людини та зменшити фінансові витрати держави.

Мета даної роботи – узагальнюючий аналіз даних літератури щодо проблеми контраст – індукованої нефропатії.

Основний зміст роботи

Під КІН розуміють гостре пошкодження нирок, яке виникає у відповідь на внутрішньосудинне введення РКП, при виключенні інших альтернативних причин [1, 3].

За даними літератури, роль причинного фактора в етіології КІН виконує саме застосування РКП. При цьому, факторами, які збільшують вірогідність її розвитку являються: тип РКП, обраний доступ при проведенні черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), частота проведеного контрастування, шлях та об'єм введеного РКП [1, 3, 35]. Передусім, потрібно відмітити, що ізо- та гіпоосмолярні препарати викликають менший відсоток КІН, порівняно з високоосмолярними, при однакових факторах ризику, наявних у пацієнта. Разом з тим, ризик розвитку ГПН різко збільшується при повторному застосуванні РКП, особливо, якщо інтервал між проведенням дослідженнями становить <48 годин, внутріартеріальному шляху введення та великому обсязі введеного РКП (застосування кожних наступних 100 мл контрасту пов'язано із підвищенням ризику нефропатії на 12%) [3, 8]. Крім того, показано, що використання променевого доступу при ЧКВ асоціюється з меншим ризиком КІН, в порівнянні зі

стегновим доступом, що найбільш ймовірно пов'язано з меншою частотою кровотеч, ризик яких збільшується при доступі через стегову артерію [35, 40].

На сьогоднішній день відомі фактори ризику розвитку КІН, які можуть бути пов'язані не тільки із самим з РКП. До них відносять: жіночу стать, похилий вік, наявність коморбідної патології: ХХН, нефротичного синдрому, трансплантації нирки в анамнезі [1, 30], артеріальної гіпер-гіпотензії, серцевої недостатності (III та IV за NYHA), atopічної алергії, множинної мієломи, цукрового діабету та інших метаболічних розладів: гіперурікемії, гіперкальціємії, гіпомагніємії, гіперхолестеринемії [6, 36]. Крім того, предикторами розвитку являються захворювання пацієнта, що супроводжуються гіповолемією, з рівнем гематокриту <39% – для чоловіків і <35% – для жінок (анемія, крововтрата, цироз печінки, різні причини дегідратації організму сепсис, проноси та ін.) та гіпотензією, з рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) <80 мм рт. ст. (інфаркт міокарда, кардіогенний шок та ін.) [3, 8, 13, 21, 26]. Необхідно відмітити, що діуретики (особливо – фуросемід), beta-блокатори, інгібітори АПФ, циклоспорин, такролімус, героїн можуть безпосередньо уражати судинну систему нирок, аміноглікозидні антибіотики, амфотерицин В, цисплатина, імуноглобуліни, манітол виявляють виражений токсичний вплив на проксимальні звивисті каналці, а нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) – на дистальні каналці нефронів [8]. Тому, супутній прийом нефротоксичних препаратів в разі підвищують вірогідність розвитку КІН, посилюючи токсичну дію РКП.

Нефротоксичність може проявлятися як унаслідок прямої взаємодії РКП із клітинами ниркових каналців [31], так і опосередковано – через зміни гемодинаміки, водно-електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги тощо [7, 12]. Всі механізми взаємопов'язані між собою за типом «замкненого кола». При цьому, основну роль у патогенезі КІН відіграють два механізми ушкодження клітин ниркових каналців: токсичний та ішемічний. Примітно, що КІН розвивається за досить загальним сценарієм: РКП, який пройшов через гломерулярний фільтр, не реабсорбується, а концентрується в просвіті ниркового каналця (його концентрація в

50–100 разів вища, ніж у крові) та підвищує осмоларність первинної сечі, що ініціює прямий цитотоксичний вплив на каналцевий епітелій, запускаючи процеси ушкодження клітин епітелію ниркових каналців: вакуолізацію, альтерацію, дисфункцію мітохондрій, з розвитком інтерстиціального запалення, клітинного некрозу і апоптозу [31]. Крім того, РКП володіють вазоконстрикторним та гемокоагуляційним ефектами за рахунок підвищення локальної концентрації аденозину, вазопресину, ангіотензину II, допаміну-1, ендотеліну. Це призводить до порушення гемодинаміки та зміни реологічних властивостей крові, що наряду зі зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації призводить до ішемії, гіпоксії каналцевого епітелію, його злущування у просвіт каналця з розвитком ГПН [1, 13, 42]. Тому, підвищена в'язкість контрастної речовини і зростаюча під його впливом агрегація еритроцитів ще більше зменшує кровотік в нирці, підсилює ішемію і пошкодження її тканини та посилює наслідки ГПН [32]. Особливо швидкий темп розвитку КІН характерний для пацієнтів групи ризику, ймовірно, за рахунок приєднання інших патогенетичних механізмів. При цьому, нефротоксична дія ліків, наявність гемодинамічних (гіпотонія, гіповолемія, зниження хвилинного викиду лівого шлуночка (35% і менше) тощо) та метаболічних порушень посилюють ушкодження паренхіми нирок, сприяють зниженню ефективного фільтраційного тиску крові, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розвитку азотемії та стабілізації патологічних змін в нирках і органах серцево-судинної системи. Дані обставини сприяють розвитку розгорнутої клінічної картини КІН та розвитку коморбідності.

Клінічна картина КІН є досить різноманітною: від безсимптомної гіперкаліємії, що може стати причиною зупинки серця, до розвитку – ГПН, яке характеризується гострим пригніченням функцій нирок із азотемією (підвищення концентрації сироваткового креатиніну (СК) більш ніж на 25% або на 0,5 мг/дл – 0,044 ммоль/л, у порівнянні з початковим показником [25] та тяжкими гемодинамічними і метаболічними порушеннями [2]. Як правило, цей ятрогенний патологічний стан розвивається впродовж 1–7 діб, після застосування РКП і триває не менше 24 годин.

Таблиця 1 – Стадії гострого пошкодження нирок

| Стадія | Креатинемія | Діурез |
|--------|---|---|
| 1 | Підвищення у 1,5–1,9 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією, або $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ ммоль/л) | <0,5 мл/кг/год протягом 6–12 год |
| 2 | Підвищення у 2,0-2,9 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією | <0,5 мл/кг/год протягом ≥ 12 год |
| 3 | Підвищення у 3 рази, в порівнянні з вихідною концентрацією, або креатинемія $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ ммоль/л), або початок замісної ниркової терапії | <0,3 мл/кг/год протягом ≥ 24 год або анурія протягом ≥ 12 год |

До 2011 р. при гострому пригніченні функцій нирок використовували термін гостра ниркова недостатність (ГНН). Критеріями її оцінки являлась стадійність клінічних проявів. При цьому, виділяли 4 стадії: початкову, олігоанурії, поліурії, відновлення діурезу та одужання. Проте, такий підхід до поняття ГНН не давав уявлення про ступінь і швидкість ураження нирок і науковці ввели новий термін «гостре пошкодження нирок» [13, 16]. В 2012 р. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [33] визначив критерії ГПН (табл. 1).

При визначенні принципів стратифікації тяжкості ГПН необхідно враховувати вихідний рівень функціональної здатності нирок. У певної кількості пацієнтів «базальний» рівень СК та ШКФ є невідомими. В якості такого «стартового» рівня ШКФ було прийнято її значення 75 мл/хв/м^2 і розрахована величина відповідно для різного віку та статі [22, 23] (табл. 2).

Протягом багатьох десятиліть для оцінки функції нирок використовували визначення креатиніну та сечовини в сироватці крові. Однак, ці показники не достатньо чутливі при швидко наростаючих змінах ниркових функцій та можуть бути пов'язані з екстраренальними причинами. У зв'язку з цим, останніми роками широко дискутується питання нових біомаркерів ушкодження нирок. За місцем, характером синтезу біомаркери поділяються на канальцеві та клубочкові, конституційні та індукційні. Досліджені кілька перспективних біомаркерів тубулярного пошкодження і при КІН (табл. 3).

Ефективними біомаркерами для діагностики КІН на сьогоднішній день визнані плазмовий п-ацетил- β -глюкозамін (pNGAL) і плазмовий цистатин С (pCysC) [5, 11].

До того ж, згідно проекту настанови «Хронічна хвороба нирок: основні положення, визначення, діагностика, скринінг, підходи до профілактики та лікування», визначення pCysC рекомендовано використовувати також для підтвердження наявності ХХН у дорослих хворих із ШКФ $45\text{--}59 \text{ мл/хв.} / 1,73 \text{ м}^2$, які не мають інших маркерів ураження нирок. За результатами дослідження, якщо рШКФц/рШКФк-ц $<60 \text{ мл/хв.} / 1,73 \text{ м}^2$, то діагноз ХХН підтверджується і такі хворі можуть бути віднесені до групи ризику КІН [15].

Ще одним маркером, який знаходить все більше застосування є асоційований з желатиназою нейтрофілів ліпокалін, а саме желатиназний ліпокалін 2 (сидерокалін) NGAL. Досліджено, що при ішемічному та токсичному пошкодженню нирок експресія NGAL значно збільшується та росте його екскреція з сечею, випереджаючи на 24–48 годин підвищення концентрації СК. В ранній діагностиці КІН NGAL не мав переваги перед СК, але показав

Таблиця 2 – Вихідний рівень сироваткового креатиніну (мкмоль/л), відповідно до величини ШКФ 75 мл/хв/м^2

| Вік, роки | Чоловіки | Жінки |
|-----------|----------|-------|
| 20–24 | 115 | 88 |
| 25–29 | 106 | 88 |
| 30–39 | 106 | 80 |
| 40–54 | 97 | 80 |
| 55–65 | 97 | 71 |
| >65 | 88 | 71 |

гарну дискримінаційну здатність в прогнозуванні потреби в ЗНТ [5, 11, 32].

Значна вартість даних методик звісно обмежує їх широке застосування. В даний час продовжується інтенсивний пошук молекул, які можна було б використовувати в якості клінічних біомаркерів КІН.

Дослідження показали, що частота КІН прямо пропорційна кількості попередніх чинників ризику, а виникнення КІН після застосування РКП – істотно збільшує ризик інших ускладнень, смертності і, відповідно, фінансових витрат. Тому, для її профілактики рекомендують проводити оцінку ризику її розвитку. Водночас, на сьогодні відсутня загальноприйнята валідна методика визначення ризику розвитку КІН для всієї популяції пацієнтів, крім пацієнтів, кардіологічного профілю. Як інструмент визначення ризику КІН при коронароангіографії і / або ЧКВ актуальним є використання шкали MeHgаn (в модифікації В. Barrett і Р. Parfrey) [35, 37]. Це, так звана, бальна оцінка ступеня ризику КІН перед проведенням ендovasкулярних процедур (табл. 4).

Таблиця 3 – Характеристика маркерів тубулярного пошкодження

| Біомаркери | Молекулярна вага (кД) | Точка примінення | Значний приріст у пацієнтів з КІН |
|------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| pNGAL | 25 | Дистальні та збиральні канальці | 2 год. |
| pCysC | 13 | Нефрон та проксимальні канальці | 8 год. |
| uNGAL | 25 | Дистальні та збиральні канальці | 2 год. |
| uIL-18 | 18 | Дистальні канальці | 8 год. |
| uL-FABP | 14 | Проксимальні канальці | 24 год. |
| ubNAG | 130 | Проксимальні канальці | 24 год. |

Примітка: pNGAL- п-ацетил- β -глюкозамін плазми, pCysC – цистатин С плазми, сечовий uIL-18 – інтерлейкін, uL-FABP – сечовий білок, що зв'язує жирні кислоти, ubNAG – сечова N-ацетил- β -глюкозамінідаза.

Таблиця 4 – Шкала ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії (по Mehran)

| Фактори ризику | Кількість балів |
|---|-----------------------|
| Систолічний АТ < 80 мм.рт.ст. не менше 1 години, який потребує підтримуючої терапії | 5 |
| Використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації | 5 |
| Застійна серцева недостатність (3–4 ФК за NYHA) | 5 |
| Набряк легень в анамнезі | 5 |
| Вік більше 75 років | 4 |
| Гематокрит: у чоловіків <39%; у жінок <36% | 3 |
| Цукровий діабет | 3 |
| Об'єм контрасту, що буде введений | 1 бал за кожні 100 мл |
| Кліренс креатиніну сироватки крові: | |
| 60–40 мл/хв | 2 |
| 40–20 мл/хв | 4 |
| < 20мл/хв | 6 |

Категорія ступеня ризику КІН (по Mehran) визначається на підставі сумарної оцінки балів: низький ризик – загальна кількість балів <6 (ризик розвитку КІН 7,5%); помірний ризик – загальна кількість балів 6–10 (ризик розвитку КІН 14%); високий ризик – загальна кількість балів 11–16 (ризик розвитку КІН 26%) та дуже високий ризик – загальна кількість балів >16 (ризик розвитку КІН 57%).

Необхідно відмітити, що імовірність ГПН зростає зі збільшенням сумарного балу ризику. Так, при низькому ступеню ризику (СР) – ризик КІН становить – 7,5, а ризик діалізу (РД) – 0,04%; при помірному СР – ризик КІН – 14,0, а РД – 0,12%; при високому СР – ризик КІН – 26,1, РД – 1,09%, а серед пацієнтів з дуже високим СР – 57, РД – 12,8% [8].

Автором виділені певні фактори ризику розвитку КІН [36]. До таких факторів, які неможливо модифікувати відносять: артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, вік більше 75 років, вихідний рівень СК, фракцію викиду лівого шлуночка 35% і менше, ХХН, ХНН, застійну серцеву недостатність та ін. Цю шкалу доповнили В. Barrett і Р. Parfrey модифікуючими факторами ризику, які пов'язані, як із пацієнтом, так - із процедурою. Сюди відносяться: обсяг рентген-контрастного препарату, його осмолярність, прийом нестероїдних протизапальних засобів та інших нефротоксичних препаратів, наявність у хворого гіпотензії, анемії, крововтрати, дегідратації [21].

За рекомендаціями Європейської спілки урогенітальної радіології (ESUR), наявність ушкодження нирок (рівень СК > 120 мкмоль/л; ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м²) і цукрового діабету пов'язана з високим ризиком КІН після застосування РКП, як і поєднання трьох і більше станів. Примітно, що у категорію

найбільш високого ризику розвитку КІН потрапляють пацієнти із захворюваннями нирок, що мають підвищений рівень СК, а також - хворі на цукровий діабет, особливо, у похилому віці [14, 28, 30, 38].

До незалежних предикторів розвитку КІН, при проведенні рентгенохірургічних втручань, відносять як оцінку розвитку КІН, за шкалою Mehran, так і оцінку виникнення кровотечі по BARC [4, 10, 31, 35, 36].

У більшості випадків рентген-контрастне дослідження (РКД) є запланованою процедурою, тому клінічна значимість проблеми пошкодження нирок може бути зведена до мінімуму. Для цього необхідно виявити пацієнтів групи ризику, оцінити ступінь ризику/користі при виборі найбільш інформативного і безпечного методу дослідження, своєчасно провести корекцію модифікуючих факторів ризику та профілактичні заходи [1, 3].

Іншою проблемою у плані КІН є амбулаторні пацієнти, які проходять обстеження із введенням РКП. Зазвичай вони мають рівень КС нижчий за 120 мкмоль/л, що дає змогу лікарю відділення променевої діагностики провести обстеження. Проте деякі з них мають і фактори ризику, і дефіцит часу на відміну потенційно нефротоксичних препаратів та проведення профілактичних заходів (їх 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 комерційних медичних центрах), на наступній, після обстеження консультації, можливо, і спитає в нього про діурез, проте навряд чи поцікавиться рівнем креатиніну та темпом діурезу протягом 3, а тим більше, 7 діб (відповідно до критеріїв ГПН) після діагностичної процедури [13]. Тому, виявлення факторів ризику КІН, ретельна підготовка пацієнта до процедури та відповідний моніторинг після обстеження являються обов'язковими профілактичними заходами.

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

У пацієнтів із наявністю факторів ризику КІН проводиться їх бальна сумарна оцінка та з'ясовується співвідношення ризик/користь обстеження. У пацієнтів із високим ризиком КІН використовуються альтернативні візуалізуючі методи діагностики за умови, що вони можуть забезпечити необхідну інформативність [13, 25]. При неможливості використання альтернативних методів проводиться модифікація факторів ризику та відповідна передпроцедурна фармакологічна підготовка.

До модифікації факторів ризику відносять [8, 14, 19]:

- виведення з циркуляторного колапсу до отримання темпу діурезу 1 мл/кг/год.;
- корекцію електролітних розладів, особливо гіпомагніємії;
- відміну за 3–4 доби до планового рентгеноконтрастного обстеження (якщо це не погіршить перебіг захворювання) потенційно нефротоксичних препаратів: нестероїдних протизапальних засобів, аміноглікозидів, цисплатину, циклоспорину А, амфотеріцину В, інгібіторів кальцинейрину, діуретиків, інгібіторів АПФ і БРА II та ін.;
- відміну метформіну за 1 добу до та – на 2–3 доби після обстеження з переведенням пацієнта на інсулін короткої дії, при потребі;
- корекцію анемії, з досягненням цільового рівня гемоглобіну вище 100 г/л;
- гідратація.

Зазвичай гідратація виконується за допомогою катетеризації периферійної артерії, зі швидкістю інфузії 1 мл/кг/год, протягом 12 годин до – і після проведення РКД (коронароангіографії тощо). З цією метою використовується ізотонічний фізіологічний розчин (0,9% NaCl), проте можливе застосування бікарбонату натрію (NaHCO₂ 1,4% або NaHCO₃ 154 до 166 мг-екв/л), який зменшує вироблення вільних радикалів, знижує кислотність і прояви окисного стресу на рівні збірних трубочок. Результати досліджень, що порівнювали ефективність фізіологічного розчину та бікарбонату натрію досить протиречиві [24].

Серед інших профілактичних засобів мала підґрунтя теорія застосування ішемічного прекодиціонування, згідно з якою можливо було попередити як ураження нирок у пацієнтів з високим ризиком розвитку КІН, так і частоту серцево-судинних ускладнень. Воно проводилось за допомогою нагнітання повітря в манжету і подальшого здування в режимі трьох циклів, по 5 хвилин відповідно, проведене перед КАГ. Але даний метод не набув широкого застосування.

Застосування *N*-ацетилцистеїну та ліпокаліну після коронароангіографії або периферійної ангіографії у дослідженні АСТ (Randomised Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial) за участю 2308 пацієнтів з одним і більше факторами ризику розвитку КІН не показали позитивного впливу на частоту розвитку КІН [18, 29]. Згідно з рекомендаціями Американського кардіологічного товариства 2011 року ацетилцистеїн не рекомендований для профілактики КІН у пацієнтів з нестабільною стенокардією [17].

В огляді Zhang et al. повідомляється, що терапія *статинами*, тривалістю більше одного тижня знижувала ризик розвитку КІН ($p < 0,05$), в той час як більш короткі курси з високими дозами статинів такого ефекту не показали. Ці результати повинні

інтерпретуватися з обережністю, в зв'язку з неоднорідністю застосування статинів в схемах лікування (різні види статинів, дози і тривалість лікування) [43].

Застосування *вазодилітаторів*, які покращують нирковий кровообіг, наприклад, інфузія 20 мг/кг/хв простагландину E₁ – сприятливо впливає на рівень креатиніну після коронарографії, але збільшення дози препарату не призводить до позитивного ефекту за рахунок, ймовірно, зниження системного артеріального тиску [34].

Низькі або «ниркові» дози *дофаміну* (0,5–2,5 мг/кг/хв) також запропоновані для профілактики КІН, завдяки здатності дофаміну збільшувати кровотік в нирках і ШКФ за допомогою вазодилітації ниркових судин, поліпшення функції каналців і збільшення серцевого викиду [31].

При короткостроковому використанні *антагоністів кальцію* для профілактики КІН виявлені суперечливі результати: тільки в одному дослідженні була показана їх ефективність, в той час як в інших дослідженнях позитивного результату не виявлено [3, 23, 41, 42].

В огляді Patel et al. (2011) відображені суперечливі коротко- і довгострокові результати використання *інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту* з метою впливу на частоту розвитку КІН [39].

Важливим елементом профілактики КІН є зменшення обсягу введеного контрастного препарату. Особливе значення це має для пацієнтів з початковим підвищенням рівню креатиніну та іншими ознаками порушення функції нирок [20].

Рекомендована максимальна кількість РКП для введення при нормальній нирковій функції розраховується за формулою: Макс. обсяг КВ в мл = вага (в кг) × 5, а при нирковій дисфункції: Макс. обсяг КВ в мл = кліренс креатиніну (мл/хв) × 5.

Тому, на підставі даних багатьох досліджень [3, 10, 16, 23, 27] для профілактики КІН не рекомендується використання наступних препаратів та методів (тому, що їхня ефективність не доведена): антагоністів аденозину, селективних агоністів допамін-1 рецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, блокаторів допаміну, передсердного натрійуретичного пептиду, блокаторів рецепторів ендотеліну, простагландину E₁, превентивного гемодіалізу.

Таким чином, за сучасними уявленнями [3, 10, 23, 24, 33] передпроцедурні методи профілактики КІН повинні включати:

1. Відміну нефротоксичних препаратів за 3 доби до процедури;
2. Відміну нефротоксичних препаратів за 3 доби до процедури;
3. Застосування контрастного препарату із- або гіпоосмолярного із розрахунком мінімально ефективного обсягу препарату;

4. Визначення креатиніну, сечовини, електролітів за 3–4 доби до та протягом 48–72 год. після обстеження;
5. Гідратацію 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;
6. Призначення N-ацетилцистеїну 600 мг (1200 мг – при хронічній хворобі нирок та цукровому діабеті) перорально 2 рази на добу, перед процедурою та в день процедури або 150 мг/кг доведено протягом 5 год.;
7. Рекомендується використовувати низько- або ізоосмолярні рентгенконтрастні засоби останніх поколінь та, при можливості, використовувати мінімально необхідні дози.

Заключення. Отже, контраст-індуковане гостре пошкодження нирок хоч і являється серйозним, прогностично несприятливим ускладненням проведеного рентгено-контрастного дослідження, проте є досить прогнозованим захворюванням.

Таким чином, для зменшення ризику розвитку КІН, слід використовувати РКП з низькою осмолярністю, в'язкістю, концентрацією та мінімальним вмістом йоду. При цьому, необхідно дотримуватись, по крайній мірі, 1-тижневого інтервалу між двома рентгенконтрастними дослідженнями. А, враховуючи наявність критичних точок підвищен-

ня креатиніну сироватки крові через 24–72 год. після проведення рентген-контрастного дослідження, потрібен обов'язковий моніторинг даного біохімічного маркера в ці терміни.

Пацієнти з високими ризиками виникнення КІН, в обов'язковому порядку, повинні підлягати ретельній підготовці до процедури та консультації у лікаря-нефролога.

Так, як КІН має серйозні прогностичні наслідки, які пов'язані як зі збільшенням тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, незворотніми змінами у нирковій тканині, що потребують замісної екстракорпоральної терапії, так і з більшою частотою серцево-судинних та неврологічних катастроф, фатальних подій. Тому, профілактика розвитку КІН, своєчасне виявлення та вибір адекватної терапії у випадку розвитку захворювання, зможе зберегти не тільки здоров'я, а і – життя людини.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на запропоновані методики діагностики, профілактики та лікування КІН, на сьогоднішній день проблема даного ускладнення залишається не вирішеною. Не викликає сумнівів необхідність подальших клінічних досліджень для визначення ефективних заходів профілактики контраст-індукованої нефропатії.

References

1. Vatutin NT, Zinkovich MI. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya (obzor literatury i sobstvennyye dannye). *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2015; 19 (2/74): 220-5. [Russian]
2. Vatutin NT. *Neotlozhnaya kardiologiya*. Donetsk: FO-P; 2011. 236 s. [Russian]
3. Volgina GV. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya: patogenez, faktory riska, strategiya profilaktiki. *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8 (2): 176-83. [Russian]
4. Guskova EV. *Faktory, opredelyayushchie bezopasnost dvoynoy antitrombotsitarnoy terapii posle planovykh chreskoznykh koronarnykh vmeshatlstv*: dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). M; 2016. 159 s. [Russian]
5. Dunaeva AR, Shcherbakova AS, Khafizov TN, i dr. Kontrast-indutsirovannaya nefropatiya pri koronaroangiografii. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 3 (79): 35-40. [Russian]
6. Dundua DP, Babunashvili AM, i dr. Sravnenie rentgenokonstrastnykh preparatov po nefrotoksichnosti: rezultaty randomizirovannogo issledovaniya. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsiionnoy kardioangiologii*. 2010; 20: 26-33. [Russian]
7. Zerbino DD. *Khimicheskie bolezni. Likuvannya ta diagnostika*. 2003; 4: 10-3. [Russian]
8. Ivanov DD, Korzh OM. *Nefrologiya v praktitsi simeynogo likarya: navch-metod posibnik*. 3-e vid, pererobl. Donetsk: Vidavets Zaslavskiy OYu, 2014. s. 366-9; 394-405. [Ukrainian]
9. Kitayev VM, Kitayev SV. Rentgenkontrastnye preparaty: diagnosticheskaya effektivnost i bezopasnost. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2001; 2: 115-20. [Ukrainian]
10. Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV, i dr. Klinicheskie rekomendatsii «Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn pochechek: strategii kardio-nefroproteksii». *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 8 (112): 7-37. [Russian]
11. Kolesnikov SV, Borisov AS. Biomarkery ostrogo pochechnogo povrezhdeniya: klinicheskie aspekty. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (3): 184-90. [Russian]
12. Kutsenko SA. *Osnovy toksikologii*. Sankt-Peterburg, 2002. 119 s. [Russian]
13. Mikhalchenko OM, Stelmashchuk VP. Kontrast-indukovana nefropatiya. Faktori riziku. Kriteriyi diagnostiki. Profilaktika. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2013; 3 (27): 68-74. [Ukrainian]
14. *Nefrologiya: nats rukovodstvo*. Glavnyy redaktor NA Mukhin; otvetstvennyy redaktor VV Fomin; Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii, Assotsiatsii med obshchestv po kachestvu. M: GEOTAR-Media, 2009. 716 s. [Russian]
15. *Proekt Nastanova: khronichna khvoroba nirok, osnovni polozhennya, viznachennya, diagnostika, skrining, pidkhodi do profilaktiki ta likuvannya*. Robocha grupa Ukrayinskoyi asotsiatsiyi nefrologiv. Kiyiv, 2017. 46 s. [Ukrainian]

16. Semidotskaya ZhD, Chernyakova IA, Pionova EN, i dr. Ostroe povrezhdenie pochek: sovremennyy vzglyad na problemu. *Skhidnoyevropeyskiy zhurnal vnutrishnoyi ta simeynoyi meditsini*. 2017; 1: 10-6. [Russian]
17. Non-ST- Elevation Myocardial Infarction. ACCF 2011/ AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina. *Circulation*. 2011; 123: 2039-40.
18. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011; 124 (11): 1250-9. PMID: 21859972. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038943
19. Agrawal M, Stouffer GA. Contrast-induced nephropathy after angiography. *Am Med Sci*. 2002; 323 (5): 252-5. <https://doi.org/10.1097/00000441-200205000-00004>
20. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348 (6): 491-9. DOI: 10.1056/NEJMoa021833
21. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med*. 2006; 354 (4): 379-86. PMID: 16436769. DOI: 10.1056/NEJMcp050801
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure — definition, outcome, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2008; 8 (4): 204-12. PMID: 15312219. PMCID: PMC522841. DOI: 10.1186/cc2872
23. Bouman C, Kellum JA, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. *2nd International Consensus Conference, National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification*. 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
24. Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. *Ren Fail*. 2009; 31 (2): 118-23. PMID: 19212908. DOI: 10.1080/08860220802599239
25. Caruso M, Balasus F, Incalcaterra E, Ruggieri A, Evola S, Fattouch K, Bracale UM, Amodio E, Novo G, Andolina G, Novo S.. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in simple lesions: risk factors and incidence are affected by the definition utilized. *Intern Med*. 2011; 50 (9): 983-9. PMID: 21532220. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4976>
26. Cowburn PJ, Patel H, Pipes RR, Parker JD. Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an under-recognized complication with important morbidity. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7 (5): 899-903. PMID:15919239. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.023
27. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44: 327-37. PMID: 15051739. DOI: 10.1177/0091270004263466
28. Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18 (2): 177-85. PMID: 17327549. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2006.12.009>
29. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (7): 1803-7. PMID: 15128882. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh261>
30. The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263-72. PMCID: PMC3520085. doi: 10.1093/ndt/gfs375
31. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172 (11): 1461-71. PMID: 15911862. PMCID: PMC557983. DOI: 10.1503/cmaj.1040847
32. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse*. 2013; 33 (1): 37-46. PMID: 23377156. DOI: 10.4037/ccn2013680
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 (1). Available from: www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines.
34. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (1): 43-9. PMID: 10607766. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.1.43>
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 7: 1393-9. PMID: 15464318. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
36. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006; 100: 11-5. PMID: 16612394. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368
37. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzensichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013; 382 (9906): 1714-22. PMID: 24004642. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1
38. Jaipaul N, Manalo R, Sadjadi SA, McMillan J. Obesity is not associated with contrast nephropathy. *J Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 213-7. PMID: 20526376. PMCID: PMC2878954. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S10198>
39. Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011; 12 (2): 90-3. PMID: 21421186. DOI: 10.1016/j.carrev.2010.01.002

40. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40 (3): 749-55. PMID: 18438718. DOI: 10.1007/s11255-008-9368-1
41. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 3 (1): 263–72. PMID: 18178787. DOI: 10.2215/CJN.03690907
42. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006; 113 (14): 1799-806. PMID: 16606801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090
43. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011; 33 (4): 344-51. PMID: 21430372. DOI: 10.1159/000326269

УДК 616.61-073.75

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ВОПРОСОВ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пустовойт А. Л., Ярмола Т. И., Талаш В. В., Ткаченко Л. А., Кострикова Ю. А.

Резюме. Авторами проведен обобщающий анализ данных литературы по проблеме контраст-индуцированной нефропатии. При определении принципов стратификации тяжести острого повреждения почек необходимо учитывать исходный уровень функциональной способности почек. В категорию наиболее высокого риска развития контраст-индуцированной нефропатии попадают пациенты с заболеваниями почек, имеющих повышенный уровень сывороточного креатинина, а также больные сахарным диабетом, особенно в пожилом возрасте. В большинстве случаев рентгенконтрастное исследование является запланированной процедурой, и клиническая значимость проблемы повреждения почек может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска, оценке степени риска/пользы при выборе наиболее информативного и безопасного метода исследования, своевременной коррекции факторов риска, подлежащих модификации и проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: рентген-контрастные препараты, контраст-индуцированная нефропатия, острое повреждение почек, факторы риска.

UDC 616.61-073.75

Studying the Main Issues of Contrast-Induced Nephropathy (Review of Literature)

Pustovoyt A. L., Yarmola T. I., Talash V. V., Tkachenko L. A., Kostrikova U. A.

Abstract. The authors carried out a general analysis of literature data on the problem of contrast-induced nephropathy. On modern presentations pre-procedural methods of prophylaxis contrast-induced nephropathy must include: Abolition of nephrotoxic preparations a 3 twenty-four hours prior to procedure. Application of contrasting preparation of iso- or hypoosmolarity is with a calculation minimum of effective volume of preparation.

Materials and Methods. We carried out determination of kreatinine, urea, electrolytes 3-4 twenty-four hours prior to and during 48-72 hours after an inspection. Hydratation of 0,9% of NaCl or 4% bicarbonate of natrium intravenous 1 ml/kg/hour during 6-12 hours before procedure and during 12-24 hours after it. Setting of N- of acetylcystein is 600 mgs (1200 mgs – at chronic illness of kidneys and diabetes mellitus) perorally 2 times on twenty-four hours, before procedure and in the day of procedure or 150 mg/kg intravenous during 5 hour it is recommended to use low or izoosmolarity X-ray contrast facilities of the last generations and, at possibility, to use necessary doses minimum.

Results and Discussion. Thus, contrast-induced sharp damage of kidneys is serious, prognostic unfavorable complication undertaking an X-ray contrast study, however is prognostic enough disease.

During the determination of stratification severity of acute kidney injury it is necessary to take into account the initial level of kidneys functional ability. In the category of highest risk for contrast-induced nephropathy get patients with kidney disease have elevated levels of serum creatinine, as well as people with diabetes mellitus, especially in the elderly. In most cases, an X-ray contrast test is a planned procedure and the clinical significance of the kidney damage problem can be minimized in identifying patients at risk, assessing the risk / benefit in choosing the most informative and safe research method, correcting the risk factors, provided to modification and implementation of preventive measures.

Keywords: X-ray contrast preparations, contrast-induced nephropathy, acute renal damage, risk factors.

Стаття надійшла 09.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування