

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-103-115

Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением

Кармазановский Г.Г.^{1, 2, 3 *}, Ревিশвили А.Ш.¹

¹ ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ ООО “Рэмси Диагностика Рус”, Москва, Россия

Risk Factors and Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast Enhanced Multidetector Computed Tomography

Karmazanovsky G.G.^{1, 2, 3 *}, Revishvili A.Sh.¹

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ RamsayDiagnostics, Moscow, Russia

Введение. Количество МСКТ с контрастным усилением растет повсеместно, а вместе с ней растет риск развития побочных проявлений внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных диагностических средств, в частности острого повреждения почек (известного в литературе как “контраст-индуцированная нефропатия – КИН”). Литературные данные часто противоречивы. Необходим объективный анализ информации о частоте КИН и оценке групп риска ее развития.

Цель исследования: изучение факторов, влияющих на развитие КИН, осмысление ее патофизиологии при выполнении МСКТ с контрастным усилением изображения, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Материал и методы. Проанализированы 62 научные англоязычные публикации, полный текст которых и их библиография доступны в поисковой системе PubMed (2013–2016 гг.). Факторы патофизиологии КИН разделены на подгруппы и подвергнуты критическому анализу для осмысления противопоказаний к использованию МСКТ с контрастным усилением в диагностическом процессе.

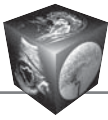
Результаты. Возраст старше 65 лет, низкий базовый уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), сахарный диабет, низкий уровень сывороточного альбумина, гипертония предрасполагают пациентов к КИН чаще, чем измененный исходный уровень

сывороточного креатинина (SCr). Внутривенное введение низкоосмолярных контрастных веществ не является фактором риска у пациентом с рСКФ ≥ 45 мл/кг/1,73 м². Уровень SCr может колебаться до уровней, больше или меньше, чем 25% от базового уровня даже без введения йодсодержащих контрастных веществ, и не может считаться надежным диагностическим тестом.

Заключение. Введение в практику повседневной работы скрининга, основанного на изучении рСКФ (считая порогом риска развития КИН уровень ниже, чем 45 мл/мин/1,73 м²) приведет к сокращению неправильной идентификации риска КИН у большого числа взрослых стационарных больных с пороговым уровнем SCr $> 1,5$ мг/дл.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия (КИН), МСКТ с контрастным усилением, сывороточный креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), побочное действие контрастных средств, почечная недостаточность.

Ссылка для цитирования: Кармазановский Г.Г., Ревিশвили А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (1): 103–115. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-103-115.



Introduction. The number of contrast enhanced MDCT is growing everywhere. The risk adverse events after intravascular injection of contrast media increased also. One of these adverse events is an acute renal injury (known in the literature as a “contrast-induced nephropathy, CIN”). Literature data are often contradictory. We need an objective analysis of information on the incidence of CIN and evaluation of risk groups for MDCT-CIN.

The aim of the study: the evaluation of factors affecting the development of CIN, understanding of its pathophysiology, including patients with diabetes mellitus, at contrast-enhanced MDCT.

Material and methods. 62 English-language scientific publications, the full text of which and bibliography is available for search in PubMed (2013–2016 years), were analyzed. Factors of pathophysiology of CIN were divided into groups and subgroups for critical analysis and understanding the contraindications to the use of contrast-enhanced MDCT in the diagnostic process.

Results. Age older than 65 years, low baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR), diabetes, low levels of serum albumin, hypertension predispose patients to CIN more often than the modified baseline serum creatinine. Intravenous injection of low osmolar CM is not a risk factor in patients with eGFR ≥ 45 ml /kg /1.73 m². Scr levels may vary to levels greater than or less than 25% of baseline even without administration of iodinated CM and may not be a reliable diagnostic test.

Conclusion. The introduction into the everyday practice of screening CIN such test as the eGFR, considering the risk of CIN threshold level lower than 45 mL/ min / 1.73 m², will reduce the risk of misidentification of CIN in a large number of adult inpatients with a threshold level of serum creatinine (Scr) > 1,5 mg /dl.

Key words: Contrast-induced nephropathy (CIN), contrast-enhanced MDCT, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), adverse events, renal failure.

Recommended citation: Karmazanovsky G.G., Revishvili A.Sh. Risk Factors and Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast Enhanced Multidetector Computed Tomography. *Medical visualization*. 2017; 21 (1): 103–115.

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-103-115.

Введение

Йодсодержащие контрастные вещества (КВ), как известно, характеризуются двумя основными классами побочных эффектов от их внутрисосуди-

стого введения: идиосинкразическими и физиохемотаксическими [1].

Идиосинкразические побочные эффекты также известны как анафилактоидные реакции. Они не дозозависимые и имитируют анафилактические (аллергические) реакции посредством высвобождения вазоактивных веществ, например гистамина и серотонина, с последующей активацией системы комплемента.

Физиохемотаксические реакции обусловлены способностью йодированных КВ нарушать механизмы гомеостаза организма, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Эти реакции в значительной степени проявляются из-за физических и химических эффектов молекулы КВ и, таким образом, зависят от дозы КВ [1].

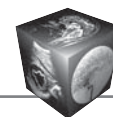
Контакт молекул КВ с эпителием выделительной системы почек может приводить к обратимым (а порой и необратимым) изменениям в почках, проявляющимся замедлением скорости клубочковой фильтрации – СКФ (или ее отсутствием). Уже много лет в практической и научной литературе обсуждается вопрос нарушения почечной функции, в основе которого лежит применение для диагностических целей рентгеноконтрастного вещества. Это специфическое нарушение функции почек всему миру известно под названием “контраст-индуцированная нефропатия – КИН”. КИН относится к острым повреждениям почек (ОПП, Acute kidney injury, AKI), возникающим после внутривенного или внутриаартериального введения КВ. КИН в значительной степени зависит от состояния функции почек до введения КВ и дополнительных факторов риска [2]. Частота КИН в общей популяции составляет от 0,6 до 2,3% [3]. Это третья наиболее распространенная причина госпитальной почечной недостаточности (11%) [4], но при фокусировке на конкретных пациентах с высоким риском заболеваемости частота КИН может увеличиться более чем на 40% [5]. С КИН связано повышение заболеваемости и смертности в течение 2 лет после ее возникновения [6, 7].

Для корреспонденции*: Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел.: 8-499-237-37-64. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; главный специалист ООО “Рэмси Диагностика Рус”, Москва; **Ревишвили Амиран Шотаевич** – академик РАН, профессор, директор ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ.

Contact*: Grigory G. Karmazanovsky – Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, Russia, 117997, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. Phone: 8-499-237-37-64. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Grigory G. Karmazanovsky – doct. of med. sci., professor, corresponding member of Russian Academy of Science, Head of Department of Radiology of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; professor of Chair of Radiology of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chief Specialist of Ramsay Diagnostics, Moscow, Russia; **Amiran Sh. Revishvili** – doct. of med. sci., professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.



Общепринятого определения КИН нет, но, как правило, всеми признается, что это острое ухудшение функции почек в течение 2–7 дней после введения КВ в отсутствие альтернативной причины острой почечной недостаточности.

Фактические показатели и временные параметры появления КИН могут описываться по-разному. Например, КИН проявляется в течение 24–48 ч после введения контрастных средств повышением уровня сывороточного креатинина (SCr) с пиком на 5-й день после исследования [4, 8]. Наиболее широко используется определение КИН, предложенное Комитетом по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (CMSC of ESUR): увеличение уровня SCr более чем на 25% или его абсолютное повышение на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л, $\mu\text{mol/L}$) от исходного значения в течение 3 дней после введения КВ в отсутствие альтернативных этиологических факторов [3, 4, 8–10].

Большинство данных о КИН содержится в литературе по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, где длительно существующая хроническая почечная недостаточность и сахарный диабет были определены как наиболее важные факторы риска [11]. Тем не менее эти исследования ограничены в своих выводах, так как посвящены изучению популяции пациентов с всего лишь несколькими видами хронических заболеваний.

В последние годы возникла полемика относительно того, имеется ли зависимость частоты КИН от способа внутрисосудистого введения КВ. Недавно обновленные руководящие принципы указывают, что частота КИН выше после внутриаортального, чем после внутривенного введения [6, 12, 13]. Это подтверждается данными литературы. Например, после внутриаортальной периферической цифровой ангиографии частота КИН достигает 14,3% [14].

КИН – состояние, которое можно предотвратить, так как она является ятрогенной, ее факторы риска хорошо известны, а сроки предсказуемы [9]. Для рентгенологов важно, что публикационная активность на эту тему разделилась на два направления – КИН при внутриаортальном введении КВ (то есть при диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательствах) и КИН при контрастном усилении изображений мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), когда КВ вводится внутривенно.

Насколько опасна или безопасна процедура МСКТ с контрастным усилением, имеет ли она возрастные и прочие ограничения по дозе КВ, скорости его введения у пациентов с хроническими заболеваниями – вопросы, которые волнуют прак-

тически всех: и пациентов, и врачей, выполняющих подобные диагностические процедуры.

Из практики и раннего периода исследований на эту тему известно, что внутривенное введение до 100 мл неионных рентгеноконтрастных препаратов практически всегда безопасно для пациентов даже с нарушенной выделительной функцией почек [15]. Этот факт вселяет оптимизм, так как в повседневной практике постоянно приходится сталкиваться с ситуацией, когда амбулаторные диагностические исследования проводятся практически вслепую пациентам, о заболеваниях которых, их иммунном статусе и выделительной функции почек мы не знаем ничего или знаем ничтожно мало.

В предыдущем нашем обзоре, опубликованном почти 10 лет назад [16], все вопросы, связанные с КИН, рассматривались в целом. Понятно, что для рентгенологов, занимающихся МСКТ с контрастным усилением, важно знать нюансы последствий введения КВ именно во время такой диагностической процедуры, а не довольствоваться информацией о внутрисосудистых исследованиях и КИН как таковых.

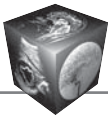
КИН при компьютерной томографии (КТ), особенно у стационарных пациентов, когда можно получить необходимую информацию в процессе наблюдения за пациентом, в последнее время стала изучаться все более пристально. Возможно и потому, что в современных рентгеновских исследованиях с применением КВ ежегодно во всем мире используются десятки миллионов доз КВ [8]. Однако обобщающих данных о КИН при КТ все равно еще мало. Известно, что частота КИН у амбулаторных пациентов после внутривенной инъекции КВ для улучшения изображений КТ колеблется от 5 до 13%. Тем не менее эти исследования ограничены их ретроспективным дизайном и тенденциозностью выбора когорты пациентов [17–20]. В недавно проведенном метаанализе по данному вопросу имеются указания только на 5 клинических исследований по оценке связи КИН и КТ с контрастным усилением, при этом ни одно из них не было выполнено с изучением результатов у стационарных пациентов [21].

Цель исследования

Изучение факторов, влияющих на развитие КИН, осмысление ее патофизиологии при выполнении МСКТ с контрастным усилением изображения, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Материал и методы

Основу анализа составили 62 научные англоязычные публикации, полный текст которых и их библиография доступны в поисковой системе



PubMed (2013–2016 гг.). Факторы патофизиологии КИН разделены на подгруппы и подвергнуты критическому анализу для осмысления противопоказаний к использованию МСКТ с контрастным усилением в диагностическом процессе.

Результаты

Безопасной считается доза КВ 35–37 г йода (соответственно 100 мл КВ в концентрации 350–370 мг йода/мл). Тем не менее применяются методики, учитывающие массу тела пациента, иногда объем КВ при этом больше 100 мл. Так, Diogo L.P. и соавт. [22] рекомендуют в среднем вводить $139,1 \pm 31,2$ мл КВ, а для корректировки объема они учитывают площадь поверхности тела (тогда объем КВ будет равен $81,0 \pm 2,1$ мл/м²) [22].

Da Silva Selistre L. и соавт. (2015) [23] обследовали 400 госпитализированных пациентов. Средний объем вводимого КВ был $142,2 \pm 37,7$ мл/1,73 м².

КИН является третьей распространенной причиной нозокомиального поражения почек гипотензии и использования нефротоксических препаратов [20]. Для обнаружения КИН в основном используют измерение уровня SCr. Однако есть данные, что должны быть потеряны более 50% почечной функции, прежде чем будет выявлено повышение уровня SCr [23]. Поскольку большинство пациентов не имеют последующих измерений уровня SCr, большое количество пациентов, у которых развивается КИН, проходят незамеченными.

Факторы риска развития КИН

Факторы риска развития КИН можно разделить на факторы, связанные с пациентом, и факторы, не связанные с пациентом.

Факторы риска, связанные с пациентом, – это существовавшие ранее (до диагностической процедуры с введением КВ) нарушения функции почек, сахарный диабет, множественная миелома, преклонный возраст, застойная сердечная недостаточность, гемодинамическая нестабильность, гипертония, необходимость выполнения исследования в экстренных условиях, анемия, показатели фракции выброса левого желудочка <40%, нефротический синдром [9, 24]. Недавно перечень факторов риска, связанных с пациентом, был обновлен и теперь включает также факторы, связанные с сердечно-сосудистой нестабильностью, такие как низкий уровень гематокрита, гипотензия на момент проведения исследования, недавно перенесенный инфаркт миокарда (<24 ч), а также использование интрааортальной баллонной помпы [22]. Хроническая болезнь почек (ХБП) со сниженной СКФ является наиболее важным предрасполагающим фактором. Риск развития КИН пропор-

ционален степени нарушения функции почек, и у пациентов с СКФ около 10–15 мл/мин он может превышать 50%. Диабет является дополнительным важным фактором риска [25].

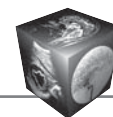
Diogo L.P. и соавт. (2014) [22] изучили побочные проявления введения КВ при КТ у 410 пациентов. У 35 (8,5%) из них развилась КИН. Была выявлена прямая корреляционная связь между КИН и сахарным диабетом (OR = 2,15; 95%CI 1,35–4,06; p = 0,02), сердечной недостаточностью (OR = 2,23; 95%CI 1,18–8,8; p = 0,022), почечной недостаточностью (OR = 3,36; 95%CI 1,57–7,17; p = 0,002), что коррелируется и с другими данными [26]. Сахарный диабет, сердечная недостаточность и почечная недостаточность являются независимыми факторами риска развития КТ-ассоциированной КИН. Многофакторный анализ базы данных 8357 пациентов определил сахарный диабет как независимый фактор риска с отношением шансов (odd ratio) 1,6 [27]. Преддиабет также увеличивает риск КИН [28].

Диабет связан с усиленным образованием активных форм кислорода, которые, как полагают, играют важную роль в диабетической нефропатии. Заманчиво предположить, что при выраженной диабетической нефропатии на фоне уменьшенного количества нефронов потребление кислорода для канальцевого транспорта в оставшихся нефронах увеличивается с большим риском развития критической гипоксии. Склонность к развитию КИН в диабетической почке может быть связана с более низким исходным медулярным рО₂ и усиленным образованием активных форм кислорода, а также с изменениями клеточного метаболизма канальцев и нарушениями микроциркуляции [29].

Принимая во внимание, что пациенты с множественной миеломой и с сепсисом были в протромботическом состоянии, была выдвинута гипотеза о том, что протромботическое состояние ответственно за повышенный риск развития КИН. Воспаление, как известно, является протромботическим состоянием [15].

Факторами риска, не связанными с пациентом, являются объем, осмолярность, ионность и вязкость КВ, путь его введения в кровеносное русло – внутриаортальное, а не внутривенное введение КВ, сопутствующее применение нефротоксичных препаратов, а также истощение пациента и его выраженность [30, 31].

В последние годы все чаще применяется термин “острое повреждение почек”, то есть определение, требующее активной лечебной тактики, чтобы отойти от расплывчатого определения “контраст-индуцированная нефропатия”, по сути – ни к чему не обязывающему.



Патофизиология КИН

Патофизиология КИН (острого повреждения почек) является сложной и не до конца изученной. Что именно происходит внутри почки человека в естественных условиях, можно предположить только из результатов, главным образом, лабораторных исследований и экспериментов на животных.

В физиологических условиях покоя 25% сердечного выброса крови направляется в почки, где большая часть объема крови направляется к кортикальному слою почки, с целью оптимизации клубочковой фильтрации и реабсорбции воды и солей. Медуллярный кровоток является низким. Его функция заключается в сохранении осмотического градиента и повышении концентрации мочи [32]. Приток крови к почечному мозговому слою осуществляется из эфферентных артериол юкстамедуллярных клубочков. В кортико-медуллярном переходе из этих эфферентных артериол формируются так называемые дистальные прямые сосуды (*distal vasa recta*, DVR). Эти дистальные прямые сосуды постепенно образуют капиллярное русло, которое проникает глубоко во внутренний мозговой слой. Капилляры в конечном итоге соединяются, формируя восходящие прямые сосуды (*ascending vasa recta*, AVR). Переход от дистальных прямых сосудов к капиллярам и восходящим прямым сосудам происходит постепенно, с сопутствующими гистологическими изменениями в структуре стенки сосуда [33].

Гипоксические повреждения мозгового слоя почки играют критическую роль в развитии КИН [34]. Это происходит тремя различными, но потенциально взаимодействующими путями: гемодинамические эффекты КВ, влияние активных форм кислорода (АФК, *reactive oxygen species*, ROS), влияние свободных радикалов и прямого токсичного воздействия молекулы КВ на клетки почечных канальцев [35].

При физиологических условиях парциальное давление кислорода в мозговом слое почек может опускаться до 20 мм рт.ст. [36], и поэтому *самой уязвимой зоной при гипоксическом повреждении почек является наиболее глубокая часть наружного мозгового слоя, который содержит метаболически активные толстые восходящие колена петли Генле* [37]. В этой части канальцевой системы осмотический градиент генерируется активной реабсорбцией натрия – процессом, который требует большого количества кислорода [32]. Гемодинамический ответ на внутрисосудистое введение КВ двухфазный: кратковременное первоначальное увеличение почечного кровотока с последующим длительным его снижением на 10–25% ниже базового уровня [34, 35, 38]. Важным

гормоном в этом процессе является аденозин, который вызывает расширение кровеносных сосудов путем стимуляции альфа-2-рецепторов эфферентных артериол и вазоконстрикции после стимуляции альфа-1-рецептора [39]. Вазоконстрикция преобладает [40].

Лишь 10% почечного кровотока представляет собой кровоток по мозговому слою [34]. После введения КВ парциальное давление кислорода во внешнем медуллярном слое снижается на 50–67% [34, 41]. Механизм медуллярной гипоксии представляет собой сочетание снижения региональной микроциркуляции крови и увеличения потребности в кислороде клеток канальцев [34, 41]. Введение КВ приводит к кратковременному повышению таких показателей, как почечный поток плазмы, клубочковая фильтрация и диурез [34]. Чем выше осмолярность введенного КВ, тем более выражены эти проявления. Как под воздействием осмотической нагрузки, так и под воздействием высвобожденного эндотелина клетками дистальных канальцев реабсорбируется больше натрия [34, 36, 41]. Это приводит к увеличению потребления кислорода [36, 38].

Основными вазодилататорами мозгового слоя являются аденозин, дофамин, оксид азота (NO), предсердный натрийуретический пептид (ANP) и простагландин E₂ [32, 36, 38].

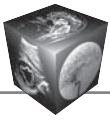
Вазоконстрикторы действуют больше на сосуды кортикального слоя, уменьшая клубочковую фильтрацию [34]. Мощными вазоконстрикторами являются вазопрессин, ангиотензин II и эндотелин [32, 36]. *Частота КИН в общей популяции позволяет сделать вывод, что вазоконстрикция сама по себе не является существенным фактором в развитии КИН.*

Потенциальными медиаторами, обеспечивающими как расширение, так и сужение сосудов, являются: серотонин, брадикинин, лейкотриены, гистамин и катехоламины [38].

В какой степени каждый медиатор играет роль, неизвестно. Более того, распределение рецепторов различных подтипов медиаторов в кортикальном и мозговом слоях может влиять на различные региональные гемодинамические ответы [34, 38].

Токсическое воздействие на клетки почечных канальцев

Прямое токсическое воздействие КВ может быть изучено только в лабораторных условиях, когда влияние других механизмов повреждения клеток, таких как гипоксия, исключено [42]. В общем токсическое воздействие высокоосмолярных КВ более выражено, чем воздействие низко- или



изоосмолярных КВ [42]. Цитотоксическое воздействие КВ на мезангиальные клетки клубочков включает апоптотические эффекты, связанные с повышением уровня внутриклеточных активных форм кислорода [42]. Последнее показывает, как патофизиологические механизмы КИН взаимодействуют и усиливают друг друга.

Были описаны и другие виды воздействия КВ на клетки канальцев, в том числе перераспределение мембранных белков, снижение уровня внеклеточного Ca^{2+} , фрагментация ДНК, разрывы межклеточных соединений, уменьшение пролиферации клеток, апоптоз и изменения функции митохондрий [42].

Неионные КВ, как правило, очень гидрофильны [43, 44]. Количество частиц в определенном объеме раствора определяет осмолярность. Нужно учитывать как частицы, проникающие через клеточные мембраны, так и непроникающие частицы. Проникающие растворенные вещества могут увеличить объем клеток путем привлечения воды после их прохождения через клеточную мембрану, в то время как непроникающие растворенные вещества вне клетки будут притягивать воду из клетки.

Высокая *осмолярность* является одним из факторов, ответственных за индивидуальную переносимость КВ. Ионные КВ представляют собой молекулы с электрическим зарядом и их растворы в воде содержат катионы, такие как натрий или магний. Эти растворы содержат больше частиц на миллилитр раствора и, таким образом, имеют более высокую осмолярность, чем неионные КВ. *Неионные КВ не имеют электрического заряда* и, как правило, имеют более низкую осмолярность, чем ионные КВ [43, 44]. В общем, если большее число атомов йода ковалентно связано в молекуле, эту молекулу будет более трудно растворить в воде. *Добавление большого количества гидрофильных карбоксильных групп, катионообразующих групп или гидроксильных групп необходимо для достижения достаточной растворимости в водных растворах при использовании молекулы в качестве КВ* [37].

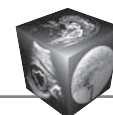
Другим важным физико-химическим свойством является вязкость. Вязкость текучей среды, которую лучше всего описать как мощность или внутреннее трение, определяет достигаемую скорость инфузии. При использовании одинаковых инфузионных систем жидкость с высокой вязкостью будет инфузирова в течение более длительного периода времени по сравнению с жидкостями с низкой вязкостью [37]. После внутривенного введения жидкости с высокой вязкостью могут влиять на местное кровообращение в большем

масштабе, чем жидкости с низкой вязкостью, так как последние будут легче смешиваться с кровью.

Было показано, что вязкость мочи с раствором йодиксанола существенно выше, чем вязкость мочи с низкоосмолярным КВ с эквивалентной концентрацией йода [45]. Первоначальные различия становятся еще более заметными, поскольку фильтрованная жидкость становится все более концентрированной при прохождении по системе канальцев почки, так как вязкость КВ по мере повышения его концентрации увеличивается в геометрической прогрессии, а не линейно [46]. Повышенная вязкость создает предпосылки к застою мочи, повышению гидростатического давления в пространстве Боумена (Bowman's space) и, согласно закону Старлинга (Starling's law), – снижению гидростатического градиента при клубочковой капиллярной фильтрации. Медуллярный кровоток также уменьшается с увеличением вязкости капиллярной жидкости [47]. Увеличение агрегации клеток красной крови, как сообщается, является характеристикой изоосмотических димеров [48], поэтому вязкость была выделена в качестве важного фактора среди других химических свойств йодированных КВ, причастных к нарушению почечной функции [49]. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что изоосмолярные неионные димеры по сравнению с низкоосмолярными неионными мономерами значительно увеличивают вязкость мочи, что приводит к увеличению удержания почками йода и увеличению образования вакуолей в эпителии канальцев почечной коры, преимущественно в проксимальных и дистальных канальцах [50].

Однако следует подчеркнуть, что, исходя из предшествующих публикаций, *нет никаких убедительных доказательств того, что осмотическое давление в пределах диапазона, которым обладают низко- и изоосмолярные КВ, является значимым фактором развития КИН. Кроме того, были высказаны предположения, что уровни осмолярности в пределах, имеющихся в настоящее время у низкоосмолярных КВ, могут на самом деле играть нефропротективную роль.*

После внутрисосудистого введения КВ быстро распределяется по внутрисосудистой и внеклеточной жидкости. Как правило, для КВ, чтобы распределиться равномерно по жидкости, необходимо несколько минут, в пределах от 2 до 30 мин. При этом связываемость с белками плазмы составляет около 1–3% [43]. *КВ не метаболизируются в человеческом теле*, но быстро элиминируются путем клубочковой фильтрации в почках. Время, чтобы вывести из организма половину количества КВ, циркулирующего в крови, или время



полувыведения (tSel), составляет примерно 1–2 ч [43]. У пациентов с нормальной функцией почек приблизительно 100% от дозы КВ выводится из организма в течение первых 24 ч после введения. У пациентов со сниженной функцией почек период полувыведения может увеличиться до 40 ч и более [51].

Альтернативный путь элиминации КВ – выведение КВ по желчным путям – очень медленный. Гемодиализ и перитонеальный диализ являются эффективными методами для выведения КВ из крови [51,52].

Недавние исследования и метаанализы не показали никаких существенных различий в частоте КИН между изо- и низкоосмолярными КВ [53–56]; описана лишь несколько большая нефротоксичность йогексола [57, 58]. Йодиксанол, по данным исследований, менее нефротоксичен, чем йогексол, по крайней мере у пациентов с почечной недостаточностью при внутриаартериальном введении КВ [53, 59].

Выброс интерлейкинов (IL) происходит при инфекционных и злокачественных процессах, и IL-6 и IL-12 вовлекаются в изменение гемостатических механизмов у приматов и людей [60]. IL-6, как известно, вызывает острую фазу производства реактивов, в частности С-реактивного белка [61, 62]. Отмечено, что *тяжелые воспалительные состояния, такие как сепсис, увеличивают риск развития КИН* [63]. Таким образом, если вазоконстрикция происходит на фоне протромботического состояния, возможно, что это приведет к снижению почечной перфузии и вызовет инфаркт почки. Следует отметить, что *наличие острого воспаления пока не изучено в качестве независимого фактора риска развития КИН* [64].

Hassen G.W. и соавт. (2014) [65] показали, что факторы риска, такие как *пожилой возраст, сахарный диабет и гипертонии, предрасполагают пациентов к КИН чаще, чем измененный исходный уровень SCr*. Исходя из публикаций в медицинской литературе, связи между женским полом, ожирением, неоплазиями, АД <80 мм рт.ст., анемией и КИН нет [23].

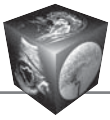
Корейские авторы [66] опубликовали результаты обширного межклинического исследования (101 487 пациентов, которым была выполнена МСКТ с контрастным усилением). Результаты исследования для нас важны, так как впечатляющая когорта не позволяет усомниться в объективности расчетов. Средний возраст был $57,9 \pm 15,5$ года; 25,1% пациентов были старше 70 лет. Из заболеваний пациентов преобладал сахарный диабет (11,9%), гипертония была у 13,7%, подагра – у 0,55% и сердечная недостаточность – у 1,7% па-

циентов. Профилактические меры были использованы перед 40 238 исследованиями МСКТ с контрастным усилением (28,6%). *При худшей функции почек учитывалось больше факторов риска и применялись профилактические меры*. КИН была распознана после обследования у 3103 (2,2%) пациентов и показала статистически значимую связь с расчетной СКФ (pСКФ, eGFR), сахарным диабетом и застойной сердечной недостаточностью. *Внутривенное введение низкоосмолярных КВ не является фактором риска у пациентов с pСКФ ≥ 45 мл/кг/1,73 м² [67].* КИН в группе пациентов с pСКФ ≥ 30 мл/кг/1,73 м² составила 36,4% по сравнению с 19,4% в группе КТ без контрастного усиления [67].

Parks S. и соавт. (2016) [68] включили в свое исследование 1666 пациентов, и у 61 (3,7%) из них развилась КИН после КТ. Многофакторный анализ показал, что *низкий базовый уровень pСКФ, сахарный диабет и низкий сывороточный альбумин были значимыми факторами риска для КИН после КТ. Риск КИН увеличивается при pСКФ менее 36,8 мл/мин/1,73 м²*. У пациентов с КТ-КИН значительно чаще начинали диализ в течение 6 мес наблюдения. КТ-КИН развилась только у небольшого числа стабильных пациентов с ХБП, которые получали надлежащую профилактическую терапию. Риск КИН после КТ с контрастным усилением был увеличен у пациентов с более тяжелой формой ХБП.

Palli E. и соавт. (2014) [69] изучили КИН у больных в критическом состоянии, но со стабильной почечной функцией. Было 2 группы пациентов: <65 лет и ≥ 65 лет. КИН развилась у 5 (38,46%) из 13 пациентов старшей возрастной группы, в первой группе КИН не было ($p = 0,015$). Уровень SCr во второй группе был повышен в течение 5 дней после введения КВ, в то время как у пациентов до 65 лет он снижался быстрее ($p = 0,005$). Таким образом, *возраст старше 65 лет сам по себе может рассматриваться как фактор риска развития КИН*.

Alsafi A. и соавт. (2014) [70] выполнили близкое по сути исследование. Они изучили две группы пациентов старше 70 лет. В одной группе выполнялась КТ с контрастным усилением (677 пациентов), во второй – КТ без контрастного усиления (487 пациентов). После введения КВ у 9,2% пациентов развилось острое повреждение почек (acute kidney injury (AKI)) по сравнению с 3,5% пациентов контрольной группы ($p < 0,0001$). Исследователи пришли к выводу, что *частота КИН у пожилых лиц не такая уж высокая, как это считалось ранее*. А согласно Goldemberg I. и Matetzky S. [71], многие из условий, указанных в литературе как факторы



риска КИН, были определены исследованиями, которые были либо спорными или экспериментальными.

Sonhaye L. и соавт. (2015) [72] определяли факторы риска развития КИН при МСКТ в urgentных состояниях. Были изучены две группы пациентов – 620 пациентам вводили КВ, а 672 пациентам МСКТ выполняли без контрастного усиления. В стационаре у 3% пациентов, которым вводили КВ, развилась КИН. Кроме того, при выписке ни у одного пациента не было продолжающейся почечной недостаточности. Во время госпитализации никому из пациентов диализ не потребовался. Многомерный анализ показал, что *повышение уровня SCr (включая и пациентов, которым КВ не вводилось) не выявило повышенного риска ОПП, связанного с внутривенным контрастированием (отношение шансов = 0,619, p = 0,886). Лишь сахарный диабет остается независимым фактором риска ОПП (отношение шансов = 6,26, p = 0,031).*

Цистатин С может быть полезным ранним маркером КИН у пациентов с сепсисом, но необходима дальнейшая работа, чтобы понять разницу в уровнях экспрессии цистатина С у больных с различными патологиями, лежащих в его основе [73].

Обсуждение

Таким образом, данные последних исследований, включающих наблюдения за сотнями-тысячами пациентов, свидетельствуют о том, что КИН – не такое уж частое патологическое состояние, и встречается она в 2,2–3,7% случаев. Определенная настороженность должна быть при использовании рентгеноконтрастных средств у лиц старше 65 лет, однако в целом, как установлено исследованиями, частота КИН у пожилых лиц все же ниже, чем это считалось ранее. Только 0,15–12% пациентов, у которых развивается КИН, требуют медицинского вмешательства [74]. У пациентов с высоким риском важно использовать минимальную дозу низко- или изоосмолярных КВ, необходимых для повышения качества диагностики, или применять альтернативные методы визуализации [22].

В течение многих лет в литературе, посвященной КИН, обсуждалось предположение, что большая часть острых почечных повреждений, которые по времени связаны с введением йодсодержащих КВ, должны рассматриваться как связанные собственно с самим КВ, а не с другими ранее существующими нефротоксичными факторами риска [75]. Newhouse J.H. и соавт. [76] обратили внимание на эту проблему в 2008 г., сообщив, что значительная часть пациентов, которые не получали внутривен-

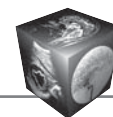
но КВ, имели изменения в уровне SCr, которые наблюдаются согласно типичным критериям для КИН после введения КВ. Результаты Newhouse J.H. и соавт. (2008) были подтверждены Bruce R.J. и соавт. (2009) [77] – частота выявления пациентов, отвечающих критериям КИН после бесконтрастной КТ, похожа на ту, что наблюдали у пациентов после КТ с контрастным усилением. В других недавних исследованиях, которые включали контрольную группу пациентов случайной выборки, не подвергшихся воздействию внутривенно введенного КВ, также не было обнаружено никакой разницы между постконтрастным ОПП и состоянием почек у пациентов, обследованных без использования КВ [78–83].

Пациент может не получить КВ, но иметь нарушения функции почек и базовые факторы риска развития нефротоксичности. Оценка исходного, до КТ-исследования, уровня креатинина является важной, но недостаточной, если другие факторы риска также одновременно не оценены и не изучены. *Гипотетически причина в отсутствии разницы КИН между пациентами после КТ с контрастным усилением и бесконтрастными КТ-исследованиями может быть потому, что в группе пациентов после контрастной КТ ОПП связано с КИН, а в группе пациентов после бесконтрастной КТ ОПП имеет иное происхождение [84].*

Хотя определение уровня SCr является наиболее широко используемым индикатором КИН, это не лишено противоречий [85].

В основе скрининга для прогнозирования риска КИН доминирует оценка уровня SCr. Опрос врачей академических, частных центров и радиологов смешанной практики в США, проведенный Elicker V.M. и соавт. (2006) [86], показал, что 92% (369 из 400) всех опрошенных радиологов до сих пор используют оценку уровня SCr для предсказания риска КИН при планировании стационарного обследования, в то время как только 2% (8 из 400 врачей) используют рСКФ.

Сеть острой почечной травмы (The Acute Kidney Injury Network, AKIN) предложила два отдельных определения КИН с использованием как абсолютных, так и относительных изменений SCr [86]. Их предложенные диагностические критерии для оценки ОПП – абсолютное увеличение уровня SCr > 0,3 мг/дл. Однако расчеты Waikar S.S. и Bonventre J.V. (2009) [87] показывают, что повышение SCr более 0,3 мг/дл существенно лишь тогда, когда оно сохраняется в течение 24 ч, и что уровень 0,5 мг/дл в течение 48 ч после КТ с контрастным усилением может быть более достоверным критерием КИН. Нужно помнить, *уровень*



SCr может колебаться до уровней, больше или меньше, чем 25% от базового уровня даже без введения йодсодержащих КВ. Кроме того, повреждение почек может быть и с “нормальными” уровнями SCr. Появились новые методы выявления поражения паренхимы почек (сывороточный цистатин С), но они еще не изучены в отношении оценки КИН [88].

Согласно руководящим принципам 2012 г. “Заболевания почек: Улучшение глобальных результатов” (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes), ОПП оценивается по данным изменений уровня SCr и диуреза: $SCr \geq 0,3$ мг/дл отражает как минимум 1-ю стадию ОПП (stage 1 AKI) [89]. Независимо от конкретных изменений уровня SCr, используемого для определения ОПП, сложно определить, является ли КИН проявлением токсичности КВ, или это отражение комплекса сложных медицинских условий, на фоне которых пациенту выполняются КТ с контрастным усилением [90, 91]. Частота КИН, вероятно, была завышена в прошлом, но уже достоверно известно, что КИН может возникнуть у пациентов со сниженной функцией почек. Несколько факторов определяют фармакокинетические свойства КВ. Боковые цепи ароматических колец влияют на растворимость, осмотическое давление, степень связывания с белками и профиль токсичности. Липофильные боковые цепи будут снижать растворимость КВ в воде и, как правило, обуславливают высокую степень связывания с белками плазмы, тогда как карбоксильные (-COOH) группы могут образовывать соли и повысить растворимость и осмолярность. Гидрофильные боковые цепи, такие как ацетамидные группы (-NHCOCH₃) и полигидроксилированные группы (содержащие несколько групп -ОН) дополнительно улучшают растворимость в воде, переносимость и они способны снижать связывание КВ белками [37].

Внутривенно вводимые низкоосмолярные йодированные КВ являются фактором риска развития постконтрастного ОПП (контрастицированной нефротоксичности), но это не является фактором риска у пациентов с уровнями $SCr < 1,5$ мг/дл (132,60 мкмоль/л) ($p = 0,25$, мощность +0,95%). Эта информация может быть использована для принятия решений в отношении внутривенного введения низкоосмолярных йодированных КВ для пациентов из групп риска [84]. Объем КВ, как представляется, является одним из основных факторов риска КИН, связанных с процедурой введения КВ. Использование соотношения “объем КВ/клиренс креатинина” ($v/CrCl$) может быть полезным в качестве индекса для прогнозирования аномального увеличения креатини-

на. Соотношение “объем КВ/клиренс креатинина” ($v/CrCl$) $< 2,62$ было предложено в качестве критерия оценки безопасной дозы КВ [93, 94]. Однако, к сожалению, “безопасной” дозы КВ не существует, и даже весьма небольшие дозы КВ могут привести к КИН у пациентов с высокой степенью риска. Вероятность КИН резко возрастает, когда суммарное количество факторов риска увеличивается.

Для оценки функции почек у пациентов со стабильной ХБП такой показателем, как рСКФ, широко признан нефрологами как более точный показатель, чем уровень SCr [95, 96]. В целом рСКФ < 60 мл/мин / $1,73$ м² считается предельным значением, после которого риск КИН повышается [97]. Чем ниже значение рСКФ, тем больше риск КИН. Он в 5 раз выше (10,2%), если уровень SCr находится в диапазоне 1,4–1,9 мг/дл [9].

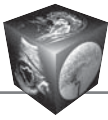
Из-за отсутствия опубликованных исследований, в которых оценивали бы риск КИН при определенных значениях рСКФ, “Руководство по контрастным веществам”, выпущенное Комитетом по лекарственным и контрастным средствам Американского колледжа радиологии [98], не упоминает скрининг, основанный на изучении рСКФ.

Руководящие принципы Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) одобряет стратегию, основанную на изучении уровня рСКФ [6, 99], в которой риск КИН после внутривенного введения неионных КВ может быть при рСКФ 45 мл/мин/1,73 м². Руководящие принципы ESUR подтверждаются рядом ретроспективных многофакторных анализов исследований взрослых стационарных больных со стабильной почечной функцией (показано, что внутривенно введенное йодистое КВ является пограничным нефротоксичным фактором риска у пациентов с рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и существенным фактором риска нефротоксичности у пациентов с рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²) [67].

Положение ESUR также подтверждается выводами, содержащимися в других сериях [13, 92, 100, 101], которые показали, что частота посткомпьютерно-томографической острой почечной травмы в значительной мере связана с увеличением стадии ХБП, с теми пациентами, которые имеют рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м².

В целом крайне необходимо на практике пересмотреть стратегию оценки уровня SCr и перейти к потенциально более точной стратегии, основанной на оценке рСКФ.

Введение в практику повседневной работы скрининга, основанного на изучении рСКФ (считая порогом риска развития КИН уровень



ниже, чем 45 мл/мин/1,73 м²), приведет к сокращению неправильной идентификации риска КИН у большого числа взрослых стационарных больных с пороговым уровнем SCr 1,5 мг/дл или выше [67].

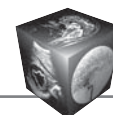
Заключение

Количество томографических исследований с использованием рентгеноконтрастных веществ во всем мире неуклонно растет. Исследования выполняются во всех возрастных группах, в том числе пациентам старше среднего возраста, с различными заболеваниями, способствующими усилению проявлений побочных эффектов рентгеноконтрастных диагностических средств, в основном острого повреждения почечной паренхимы, известного как КИН. Возникает дилемма: диагностическая эффективность против риска развития побочных реакций проблема, которая требует от врача-диагноста быстрого решения. В этих условиях приходится либо выбирать альтернативные методы диагностики, обеспечивающие аналогичный диагностический результат (МРТ с контрастным усилением, УЗИ с контрастным усилением), либо все же, учитывая возможные риски, использовать рентгеноконтрастные методики диагностики для получения диагностической информации, влияющей на выбор метода лечения, его объема и оценку его эффективности.

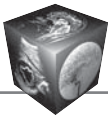
Следует согласиться с Davenport M.S. и соавт. (2013) [67], что в работе врача-рентгенолога необходимы результаты изучения рСКФ, а не оценка уровня SCr, и это реально приведет к уменьшению частоты неправильной идентификации риска КИН у большого числа взрослых стационарных пациентов с пороговым уровнем SCr > 1,5 мг/дл.

Список литературы/References

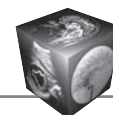
1. Singh J., Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J. Nucl. Med. Technol.* 2008; 36 (2): 69–74. DOI: 10.2967/jnmt.107.047621.
2. Kwasa E.A., Vinayak S., Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br. J. Radiol.* 2014; 87 (1041): 20130738. DOI: 10.1259/bjr.20130738.
3. Lasser E.C., Lyon S.G., Berry C.C. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and drug administration. *Radiology.* 1997; 203: 605–610. DOI: 10.1148/radiology.203.3.9169676.
4. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 930–936. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766.
5. Chong E., Shen L., Poh K.K., Tan H.C. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention. *Singapore Med. J.* 2012; 53 (3): 164–169. PMID: 22434288.
6. Stacul F., Van der Molen A., Reimer P., Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K., Almén T., Aspelin P., Bellin M.F., Clement O., Heinz-Peer G. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (12): 2527–2541. DOI: 10.1007/s00330-011-2225-0.
7. Thomsen H.S., Morcos S.K., Barrett B.J. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol.* 2008; 49 (6): 646–657. DOI: 10.1080/02841850801995413.
8. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 69: S3–S7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000366.
9. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006; 69: S11–S15. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368.
10. Berg K.J. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000; 34 (5): 317–322. DOI: 10.1080/003655900750048341.
11. Vercellino M., Bezante G.P., Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2009; 7: 166–180. PMID: 19355877.
12. Katzberg R.W., Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (5): 789–800. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.06.002.
13. Kim S.M., Cha R.H., Lee J.P., Oh K.H., Joo K.W., Lim C.S., Kim S., Kim Y.S. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (6): 1018–1025. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.10.057.
14. Karlsberg R.P., Dohad S.Y., Sheng R. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. *J. Nephrol.* 2010; 23 (6): 658–666. PMID: 20540038.
15. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers. *Br. J. Radiol.* 1998; 71: 357–65. DOI: 10.1259/bjr.71.844.9659127.
16. Кармазановский Г.Г., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Современные рентгеноконтрастные средства и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? *Медицинская визуализация.* 2007; 1: 135–144. Karmazanovsky G.G., Poliaev J.A., Judin A.L., Shimanovsky N.L. The Modern X-ray Contrast Agents and Nephropathy: how to Reduce a Hazard of Development of Renal Failure? *Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2007; 1: 135–144. (In Russian).
17. Haveman J.W., Gansevoort R.T., Bongaerts A.H., Nijsten M.W. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intens. Care Med.* 2006; 32: 1199–1205. DOI: 10.1007/s00134-006-0198-2
18. Rao Q.A., Newhouse J.H. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology.* 2006; 239: 392–397. DOI: 10.1148/radiol.2392050413.
19. Kooiman J., Pasha S.M., Zondag W., Sijpkens Y.W., van der Molen A.J., Huisman M.V., Dekkers O.M. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (10): 2554–2561. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.020.



20. Krol A.L., Dzialowski I., Roy J., Puetz V., Subramaniam S., Coutts S.B., Demchuk A.M. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke*. 2007; 38: 2364–2366. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.482778.
21. Arana E., Catala-Lypez F. Contrast-induced nephropathy inpatients at risk of renal failure undergoing computed tomography: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Clin. (Barc.)*. 2010; 135: 343–350. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.035.
22. Diogo L.P., Bahlis L.F., Carvalhal G.F. Computerized Tomography contrast induced nephropathy (CIN) among adult inpatients. *J. Bras. Nefrol*. 2014; 36 (4): 446–450. DOI: 10.5935/0101-2800.20140064.
23. Da Silva Selistre L., de Souza V.C., Dubourg L, Wagner M.B., Filho J.R.H., Saitovitch D. Contrast-induced nephropathy after computed tomography. *J. Bras. Nefrol*. 2015; 37 (1): 27–31. DOI: 10.5935/0101-2800.20150005.
24. Pucelikova T., Dangas G., Mehran R. Contrast-induced-nephropathy. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71 (1): 62–72. DOI: 10.1002/ccd.21207.
25. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L., Levin R.N., O'Neill W.W. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am. J. Med.* 1997; 103 (5): 368–375. PMID: 937570.
26. El-Hajjar M., Bashir I., Khan M., Min J., Torosoff M., DeLago A. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multi-detector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 353–356. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.03.0674.
27. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G.S., Lansky A.J., Moses J.W., Stone G.W., Leon M.B., Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (7): 1393–1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
28. Toprak O., Cirit M., Yesil M, Bayata S., Tanrisev M., Varol U., Ersoy R., Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2007; 22 (3): 819–826. DOI: 10.1093/ndt/gfl636.
29. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S., Khamaisi M. Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 123589. PMID: PMC3856131 DOI: 10.1155/2013/123589.
30. Pucelikova T., Dangas G., Mehran R. Contrast-induced nephropathy. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71 (1): 62–72. DOI: 10.1002/ccd.21207.
31. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *J. Am. Med. Assoc.* 2006; 295 (23): 2765–2779. DOI: 10.1001/jama.295.23.2765.
32. Brezis M., Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (10): 647–655. DOI: 10.1056/NEJM199503093321006.
33. Pallone T.L., Turner M.R., Edwards A., Jamison R.L. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284 (5): R1153–R1175. DOI: 10.1152/ajpregu.00657.2002.
34. Heyman S.N., Rosen S., Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 288–296. DOI: 10.2215/CJN.02600607.
35. Katzberg R.W. Contrast medium-induced nephrotoxicity: Which pathway? *Radiology*. 2005; 235: 752–755. DOI: 10.1148/radiol.2353041865.
36. Heyman S.N., Reichman J., Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. *Invest Radiol.* 1999; 34: 685–691. PMID: 10548380.
37. Geenen R.W.F., Kingma H.J., van der Molen A.J. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging*. 2013; 4 (6): 811–820. DOI: 10.1007/s13244-013-0291-3.
38. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S. Regional alterations in renal hemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (Suppl. 1): i6–i11. DOI: 10.1093/ndt/gfh1069.
39. Katholi R.E., Taylor G.J., McCann W.P., Woods W.T. Jr., Womack K.A., McCoy C.D., Katholi C.R., Moses H.W., Mishkel G.J., Lucore C.L. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*. 1995; 195: 17–22. DOI: 10.1148/radiology.195.1.7892462.
40. Deray G., Martinez F., Cacoub P, Baumelou B., Baumelou A., Jacobs C. A role for adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am. J. Nephrol.* 1990; 10 (4): 316–322. PMID: 2240059.
41. Persson P.B., Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68 (1): 14–22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
42. Haller C., Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol.* 2004; 39 (3): 149–154. PMID: 15076007.
43. Speck U. Contrast media: overview, use and pharmaceutical aspects, 4th ed. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1999: 8–83.
44. Pollack H.M. History of iodinated contrast media. In: Thomson H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds). Trends in contrast media. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1999: 3–19.
45. Lancelot E., Idee J.M., Laclede C., Santus R., Corot C. Effects of two dimeric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs. *Invest. Radiol.* 2002; 37 (7): 368–375. PMID: 12068157.
46. Jost G., Pietsch H., Lengsfeld P., Hutter J., Sieber M.A. The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agent on renal elimination. *Invest. Radiol.* 2010; 45 (5): 255–261. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181d4a036.
47. Seeliger E., Flemming B., Wronski T, Ladwig M., Arakelyan K., Godes M., Mockel M., Persson P.B. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (11): 2912–2920. DOI: 10.1681/ASN.2006111216.
48. Liss P, Nygren A., Olsson U., Ulfendahl H.R., Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int.* 1996; 49 (5): 1268–1275. PMID: 8731090.
49. Seeliger E., Sendeski M., Rihal C.S., Persson P.B. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (16): 2007–2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr494.
50. Lenhard D.C., Frisk A.L., Lengsfeld P., Pietsch H., Jost G. The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Invest. Radiol.* 2013; 48 (4): 175–182. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31827b70f9.



51. SmPC texts of the ICMs via the College terBeoordeling vanGeneesmiddelen (Medicines Evaluation Board) in The Netherlands <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl> Last accessed 24/08/2013: Amidotrizoic acid (Urografin); Iobitridol (Xenetix); Iodixanol (Visipaque); Iohexol (Omnipaque); lomeprol (lomeron); Iopromide (Ultravist); Ioversol (Optiray); Ioxaglate (Hexabrix); Ioxitalamic acid (Telebrix).
52. European Society of Urogenital Radiology contrast media Safety Committee guidelines. Accesible at: <http://www.esur.org/guidelines/Last> accessed 24/08/2013.
53. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized-controlled trials. *Radiology*. 2009; 250 (1): 68–86. DOI: 10.1148/radiol.2501080833.
54. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E., Gelormini J.L., Labinaz M., Moreyra A.E. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007; 115 (25): 3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
55. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovascular Interv*. 2009; 2 (7): 645–654. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.002.
56. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., Grotti S., Limbruno U., Liistro F., Carrera A., Angioli P., Picchi A., Ducci K., Pierli C. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRASTAMI] trial). *Am. J. Cardiol*. 2012; 109 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006.
57. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 491–499. DOI: 10.1056/NEJMoa021833.
58. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br. J. Radiol*. 1999; 72 (859): 701–703. DOI: 10.1259/bjr.72.859.10624328.
59. Dong M., Jiao Z., Liu T., Guo F., Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol*. 2012; 25 (3): 290–301. DOI: 10.5301/jn.5000067.
60. Portielje J.E., Kruit W.H., Eerenberg A.J., Schuler M., Sparreboom A., Lamers C.H., Bolhuis R.L., Stoter G., Huber C., Hack C. Interleukin 12 induces activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *Br. J. Haematol*. 2001; 112: 499–505. PMID: 11167854.
61. Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A., Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu. Rev. Immunol*. 2005; 23: 337–366. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756.
62. Du Clos T.W., Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol. Res*. 2004; 30 (3): 261–277. DOI: 10.1385/IR:30:3:261.
63. Stouthard J.M., Levi M., Hack C.E., Veenhof C.H., Romijn H.A., Sauerwein H.P., van der Poll T. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb. Haemost*. 1996; 76 (5): 738–742. PMID: 8950783.
64. Cochran S.T., Wong W.S., Roe D.J. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am. J. Roentgenol*. 1983; 141: 1027–1033. DOI: 10.2214/ajr.141.5.1027.
65. Hassen G.W., Hwang A., Liu L.L., Mualim F., Sembo T., Tu T.J., Wei D.H., Johnston P., Costea A., Meletiche C., Usmani S., Barber A., Jaiswal R., Kalantari H. Follow up for Emergency Department Patients after Intravenous Contrast and Risk of Nephropathy. *West J. Emerg. Med*. 2014; 15 (3): 276–281. DOI: 10.5811/westjem.2013.8.17915.
66. Lee J., Cho J.Y., Lee H.J. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing intravenous contrast-enhanced computed tomography in Korea: a multi-institutional study in 101487 patients. *Korean J. Radiol*. 2014; 15 (4): 456–463. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.4.456.
67. Davenport M.S., Khalatbari S., Cohan R.H., Dillman J.R., Myles J.D., Ellis J.H. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality contrast material: Risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2013; 268: 719–728. DOI: 10.1148/radiol.13122276.
68. Park S., Kim M.H., Kang E., Park S., Jo H.A., Lee H., Kim S.M., Lee J.P., Oh K.H., Joo K.W., Kim Y.S., Kim D.K. Contrast-induced nephropathy after computed tomography in stable CKD patients with proper prophylaxis 8-year experience of outpatient prophylaxis program. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (18). DOI: 10.1097/MD.0000000000003560.
69. Palli E., Makris D., Papanikolaou J. Contrast-induced nephropathy in aged critically ill patients. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2014; 2014:756469. DOI: 10.1155/2014/756469.
70. Alsafi A., Alsafi Z., Lakhani A., Strickland N.H. Changes in renal function in elderly patients following intravenous iodinated contrast administration: a retrospective study. *Radiol. Res. Pract*. 2014; 2014:459583. DOI: 10.1155/2014/459583.
71. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005; 172 (11): 1461–1471. DOI: 10.1503/cmaj.1040847.
72. Sonhaye L., Kolou B., Tchaou M., Amadou A., Assih K., N'Timon B., Adambounou K., Agoda-Koussema L., Adjenou K1, N'Dakena K. Intravenous contrast medium administration for computed tomography scan in emergency: A possible cause of contrast-induced nephropathy. *Radiol Res Pract*. 2015; 2015:805786. DOI: 10.1155/2015/805786.
73. Al-Beladi F.I. Cystatin C is an early marker of contrast-induced nephropathy in patients with sepsis in the intensive care unit. *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl*. 2015; 26 (4): 718–724. DOI: 10.4103/1319-2442.160170.
74. Solomon R., Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney. Int. Suppl*. 2006; 69: S46–S50. DOI: 10.1038/sj.ki.5000374.
75. Rao Q.A., Newhouse J.H. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology*. 2006; 239 (2): 392–397. DOI: 10.1148/radiol.2392050413.
76. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated



- contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (2): 376–382. DOI: 10.2214/AJR.07.3280.
77. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., Michel S.J., Fine J.P., Pozniak M.A. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3): 711–718. DOI: 10.2214/AJR.08.1413.
 78. Tremblay L.N., Tien H., Hamilton P., Brenneman F.D., Rizoli S.B., Sharkey P.W., Chu P., Rozycki G.S. Risk and benefit of intravenous contrast in trauma patients with an elevated serum creatinine. *J. Trauma.* 2005; 59 (5): 1162–1166; discussion 1166–1167. PMID: 16385295.
 79. Langner S., Stumpe S., Kirsch M., Petrik M., Hosten N. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (8): 1525–1529. DOI: 10.3174/ajnr.A1164.
 80. Oleinik A., Romero J.M., Schwab K., Lev M.H., Jhavar N., Delgado Almandoz J.E., Smith E.E., Greenberg S.M., Rosand J., Goldstein J.N. CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2393–2397. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.546127.
 81. Bansal G.J., Darby M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33 (3): 455–459. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31818160a3.
 82. Lima F.O., Lev M.H., Levy R.A., Silva G.S., Ebril M., de Camargo É.C., Pomerantz S., Singhal A.B., Greer D.M., Ay H., Gilberto González R., Koroshetz W.J., Smith W.S., Furie K.L. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31 (5): 817–821. DOI: 10.3174/ajnr.A1927.
 83. McGillicuddy E.A., Schuster K.M., Kaplan L.J., Maung A.A., Lui F.Y., Maerz L.L., Johnson D.C., Davis K.A. Contrast-induced nephropathy in elderly trauma patients. *J. Trauma.* 2010; 68 (2): 294–297. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181cf7e40.
 84. Davenport M.S., Khalatbari S., Dillman J.R., Cohan R.H., Caoili E.M., Ellis J.H. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology.* 2013; 267: 94–105. DOI: 10.1148/radiol.12121394.
 85. American College of Radiology. ACR manual on contrast media. Version 8. 2012.
 86. Elicker B.M., Cypel Y.S., Weinreb J.C. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (6): 1651–1658. DOI: 10.2214/AJR.05.0407.
 87. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 672–679. DOI: 10.1681/ASN.2008070669.
 88. Soto K., Coelho S., Rodrigues B., Martins H., Frade F., Lopes S., Cunha L., Papoila A.L., Devarajan P. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (10): 1745–1754. DOI: 10.2215/CJN.00690110.
 89. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; Suppl. (2): 1–138.
 90. Ellis J.H., Cohan R.H. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (6): 1544–1549. DOI: 10.2214/AJR.09.2368.
 91. Rudnick M., Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 263–272. DOI: 10.2215/CJN.03690907.
 92. Valette X., Parienti J.J., Plaud B., Lehoux P., Samba D., Hanouz J.L. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *J. Crit. Care.* 2012; 27 (3): 322.e1–322.e5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.08.005.
 93. Laskey W.K., Jenkins C., Selzer F., Marroquin O.C., Wilensky R.L., Glaser R., Cohen H.A., Holmes D.R.Jr. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (7): 584–590. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.058.
 94. Tan N., Liu Y., Zhou Y.L., He P.C., Yang J.Q., Luo J.F., Chen J.Y. Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: a predictor of contrast-induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011; 79 (1): 70–75. DOI: 10.1002/ccd.23048.
 95. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (2, Suppl. 1): S1–S266. PMID: 11904577.
 96. Smith H.W. Comparative physiology of the kidney. The kidney: structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press, 1951: 520–574.
 97. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *J. Am. Med. Assoc.* 2006; 295 (23): 2765–2779. DOI: 10.1001/jama.295.23.2765.
 98. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media, version 8. American College of Radiology Website. <http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Media.pdf>. Published 2012. Accessed October 8, 2012.
 99. ESUR Contrast Medium Safety Committee. ESUR guidelines on contrast media, version 8.0. European Society of Urogenital Radiology. Web site. <http://www.esur.org/guidelines/en/index.php>. Published 2012. Accessed November 15, 2012.
 100. Thomsen H.S., Morcos S.K. Risk of contrast medium-induced nephropathy in high risk patients undergoing MDCT: a pooled analysis of two randomized trials. *Eur. Radiol.* 2009; 19 (4): 891–897. DOI: 10.1007/s00330-008-1206-4.
 101. Weisbord S.D., Mor M.K., Resnick A.L., Hartwig K.C., Palevsky P.M., Fine M.J. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (5): 1274–1281. DOI: 10.2215/CJN.01260308.

Поступила в редакцию 11.01.2017.
Принята к печати 18.01.2017.

Received on 11.01.2017.
Accepted for publication on 18.01.2017.