

# МРТ с контрастированием у пациента с хронической болезнью почек: контрастировать нельзя отказать. Где поставить запятую?

Камышова Е.С.<sup>1</sup>, Шимановский Н.Л.<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

## Резюме

В данном обзоре обсуждается вопрос использования гадолинийсодержащих контрастных средств (ГСКС) у пациентов с нарушением функции почек, в частности при хронической болезни почек (ХБП). Актуальность данной проблемы обусловлена высокой распространенностью ХБП в популяции: по разным оценкам, признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют в среднем у каждого десятого жителя в различных странах.

Перед МР-исследованием с контрастированием крайне важно выявлять таких пациентов, поскольку несоблюдение международных рекомендаций по безопасному применению контрастных средств может привести к развитию серьезного осложнения — нефрогенного системного фиброза (НСФ). Также в обзоре обсуждаются новые данные о применении ГСКС у пациентов с нарушенной функцией почек. Результаты недавно проведенного исследования GRIP свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности контрастного средства Гадовист® у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции почек.

Таким образом, с учетом имеющихся данных по безопасности и современных рекомендаций по безопасному применению контрастных средств (ESUR 10.0) у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуется использовать только ГСКС низкого риска развития НСФ, в частности контрастного средства Гадовист®.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, хроническая болезнь почек, гадолинийсодержащие контрастные средства, гадобутрол, рекомендации по безопасному применению, контрастных средств, обзор

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность компании «Байер» за техническую поддержку и обеспечение взаимодействия между авторами настоящего обзора.

**Для цитирования:** Камышова Е.С., Шимановский Н.Л. МРТ с контрастированием у пациента с хронической болезнью почек: контрастировать нельзя отказать. Где поставить запятую? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100(1): 58–66. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>

Статья поступила 20.12.2018 После доработки 29.01.2019 Принята к печати 13.02.2019

# MRI with Contrast Enhancement in a Patient with Chronic Kidney Disease: to Contrast Have Not Be Denied. Where Should We Put the Comma?

Elena S. Kamyshova<sup>1</sup>, Nikolay L. Shimanovskii<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
ul. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the Russian Federation  
ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

## Abstract

This paper provides information on the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population. In General, according to various studies, signs of kidney disease and/or reduced glomerular filtration rate (GFR) are detected on average in every tenth resident in different countries. It is extremely important to identify such patients before MRI with contrast enhancement, otherwise non-compliance with international manuals on contrast agents could lead to nephrogenic systemic fibrosis (NSF). The data of the study of Gadobutrol in Renally Impaired Patients (GRIP) indicate a favorable safety profile of Gadovist® in patients with moderate and severe renal impairment. Taking into account the available safety data and current manuals on contrast agents, only NSF low risk gadolinium-based contrast agents can be used in patients with severe renal impairment.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, chronic kidney disease, gadolinium-based contrast agents, gadobutrol, manuals on contrast agents, review

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** The study had no sponsorship.

**Acknowledgements:** The authors thank their gratitude to the company “Bayer” for the technical support and interaction between the authors of this review.

**For citation:** Kamyshova E.S., Shimanovskii N.L. MRI with Contrast Enhancement in a Patient with Chronic Kidney Disease: to Contrast Have Not Be Denied. Where Should We Put the Comma? *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100(1): 58–66. (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>

Received 20.12.2018 Revised 29.01.2019 Accepted 13.02.2019

Получение точной и достоверной информации о состоянии пациента с целью раннего выявления заболеваний и оценки прогноза представляет собой одну из приоритетных задач лучевой диагностики, для решения которой должен быть задействован весь арсенал современных методов визуализации. Сегодня магнитно-резонансную томографию (МРТ) сложно представить без использования гадолинийсодержащих контрастных средств (ГСКС), позволяющих улучшить визуализацию и оценить как структурные изменения, так и (при ряде методик) функциональное состояние исследуемых тканей и органов, что существенно увеличивает объем диагностической информации. Отказ в проведении исследования с контрастированием может привести к установлению неточного диагноза, неадекватной оценке тяжести и стадии

заболевания, а также динамики изменений на фоне терапии и т. п.

С каждым годом число проводимых процедур МРТ увеличивается, соответственно увеличивается и использование ГСКС. Так, количество исследований, во время которых вводились ГСКС, уже превысило 300 млн [1]. По мере накопления опыта применения ГСКС также увеличивалось и число исследований по оценке безопасности данных препаратов. Результаты первых исследований свидетельствовали о высокой эффективности и в целом благоприятном профиле безопасности ГСКС; частота острых нежелательных явлений была значительно ниже, чем при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных средств [2, 3], в связи с чем в течение многих лет МРТ с контрастированием рассматривали как безопасную альтернати-

ву визуализирующим методам исследования, требующим введения йодсодержащих контрастных средств, в том числе у пациентов с нарушением функции почек (включая больных, находящихся на лечении гемодиализом).

Однако в 2006 г. в двух независимых исследованиях [4, 5] была продемонстрирована ассоциация между применением ГСКС и развитием нефрогенного системного фиброза (НСФ) — тяжелого инвалидизирующего и потенциально угрожающего жизни заболевания, впервые описанного в 2000 г. как «склеродермо-микседемоподобное поражение кожи у больных, находящихся на лечении гемодиализом» [6]. Считается, что в основе патогенеза данного осложнения лежит замедление почечного клиренса ГСКС вследствие нарушения функции почек; так, у лиц с сохранной функцией почек период полувыведения ГСКС составляет примерно 90 минут, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек его продолжительность увеличивается до 24 ч и более в зависимости от стадии. В результате замедленного выведения ГСКС повышается вероятность трансметаллизации — диссоциации хелатного комплекса с высвобождением ионов гадолиния, которые затем взаимодействуют с анионами (например, фосфатами) с образованием нерастворимых солей, откладывающихся в тканях. Тканевые макрофаги поглощают эти нерастворимые молекулы, при этом высвобождаются цитокины, которые привлекают в очаг фибробласты и индуцируют формирование фиброза [7–9]. С другой стороны, на вероятность высвобождения ионов гадолиния влияет стабильность ГСКС, которая зависит от химического строения молекулы (у макроциклических препаратов она выше) [10]. По данным Европейского общества по урогенитальной радиологии (ESUR), ожидаемая частота развития НСФ у пациентов с тяжелым нарушением почек составляет от 3–18% при применении линейного неионного гадодиамида до 0,1–1% при использовании гадопентетовой кислоты [11].

#### Пациент с нарушением функции почек — кто он?

Нарушение функции почек представляет собой состояние, которое может развиваться внезапно и затем либо разрешиться, либо стать хроническим. И если диагностика острой или хронической дисфункции почек у пациентов, находящихся в стационаре, как правило, не вызывает затруднений, то в амбулаторной практике снижение функции почек часто остается недиагностированным. В целом, по данным различных исследований, признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют в среднем у каждого десятого жителя как в странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах. С возрастом распространенность почечной дисфункции возрастает. Например, в российской популяции снижение функции отме-

чается у 1/3 лиц в возрасте старше 60 лет [12]. Соответственно в определенном проценте случаев контрастные средства применяются у пациентов с заведомо нарушенной функцией почек, что ассоциировано с существенным увеличением риска развития осложнений.

Наиболее частой причиной нарушения функции почек в общей популяции является хроническая болезнь почек (ХБП). Концепция ХБП была предложена еще в 2002 г. рабочей группой Национального почечного фонда США [13] и в дальнейшем доработана с участием экспертов ERA — EDTA (European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association) [14] и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [15, 16].

Среди основных факторов риска развития ХБП выделяют метаболические нарушения (в первую очередь сахарный диабет) и наличие сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, распространенного атеросклероза, сердечной недостаточности). До 26% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют ХБП, а при наличии хронической сердечной недостаточности данное состояние отмечается у каждого третьего пациента [12]. Кроме того, увеличению риска развития ХБП способствуют инфекционные и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, а также более старший возраст, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, вредные привычки (в частности, курение), наследственность (наличие ХБП у прямых родственников), нарушения развития (гипотрофия при рождении). Большое значение придается факторам, приводящим к развитию олигонефронии — состоянию, характеризующемуся недостаточностью массы действующих нефронов по отношению к потребностям организма, наиболее частыми причинами которого являются нефрэктомия, врожденная гипо- или агенезия почки и ожирение.

К значимым факторам риска нарушения функции почек также относят злоупотребление анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, рядом пищевых добавок (особенно средствами для снижения веса или наращивания мышечной массы).

Согласно определению, ХБП представляет собой наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев [12, 16].

Диагноз ХБП устанавливают на основании:

- 1) наличия любых маркеров повреждения почек:
  - клинико-лабораторных — в первую очередь повышенной альбуминурии/протеинурии (альбуминурия  $\geq 30$  мг/сут или отношение Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/моль)), а также изменений осадка мочи (эритроцитурия, цилиндрурия, лей-

коцитурия); электролитных нарушений (включая нарушения кислотно-основного равновесия), подтвержденных при повторных исследованиях и сохраняющихся не менее 3 месяцев;

- необратимых структурных изменений почки, выявленных с помощью лучевых методов диагностики или морфологического исследования биоптата почки

И/ИЛИ

2) снижения СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющегося в течение 3 и более месяцев [12, 16].

Критерий длительности (более 3 месяцев) позволяет дифференцировать ХБП от острых нарушений функции почек (в том числе от острого повреждения почек), поскольку по истечении этого срока изменения, обусловленные острым заболеванием, обычно разрешаются, а сохранение симптоматики соответственно служит подтверждением наличия ХБП.

Согласно международным и отечественным рекомендациям, для оценки функции почек у пациентов с ХБП следует использовать показатель СКФ, тогда как использование только концентрации креатинина в сыворотке крови признано недопустимым [12, 16]. Это связано с тем, что в последнем случае не учитывается ряд факторов, оказывающих влияние на кинетику креатинина (таких, как мышечная масса, определяющая скорость поступления креатинина в кровь и зависящая от возраста и пола, и канальцевая секреция креатинина, увеличивающаяся при нарушении функции почек). Таким образом, в некоторых популяциях (у женщин, лиц с небольшой мышечной массой, у пациентов с выраженной ХБП) оценка СКФ только по уровню сывороточного креатинина может привести к ошибочному завышению СКФ по сравнению с ее истинным значением, определяемым при помощи клиренсовых методов, и, следовательно, недооценке тяжести ХБП. Кроме того, необходимо учитывать, что в ряде клинических ситуаций нормальные значения уровня сывороточного креатинина (находящиеся в пределах нормы для конкретной лаборатории) могут ассоциироваться со снижением СКФ более чем на 50% [17].

К настоящему времени разработаны расчетные методы оценки СКФ, которые представляются более предпочтительными для использования в широкой практике как более простые и доступные, не требующие сбора суточной мочи. Наиболее совершенной формулой для расчета СКФ у взрослых на сегодняшний день является формула СКD-EPI (и ее модификации), которая учитывает уровень креатинина сыворотки крови, возраст, пол и расу пациента [11, 12, 16].

Например, у представителей европеоидной расы старше 18 лет для расчета СКФ (в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) предлагается использовать следующие формулы [16]:

- женщины (сКр  $\leq 0,7$  мг/дл) :  $144 \times (\text{сКр}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{возраст}}$

- женщины (сКр  $> 0,7$  мг/дл) :  $144 \times (\text{сКр}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}}$

- мужчины (сКр  $\leq 0,9$  мг/дл) :  $141 \times (\text{сКр}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{возраст}}$

- мужчины (сКр  $> 0,9$  мг/дл) :  $141 \times (\text{сКр}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}}$ ,

где сКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл).

Для представителей негроидной расы полученное значение СКФ следует умножить на 1,159.

Результаты определения СКФ по этой формуле наиболее точно соответствуют данным, полученным при оценке клиренса с помощью <sup>99m</sup>Tc-DTPA, в том числе у пациентов с сохранной функцией почек [18].

В зависимости от величины СКФ выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1).

Необходимо подчеркнуть, что наличие ХБП не подразумевает обязательное снижение функции почек; более того, у части пациентов она может оставаться сохранной в течение длительного времени, несмотря на явные признаки повреждения почек.

Критерием снижения функции почек служит уровень СКФ  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровень СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> обозначают как незначительное (или начальное) ее снижение, однако при отсутствии признаков повреждения почек диагноз ХБП не устанавливают. У лиц в возрасте 65 лет и старше величина СКФ, находящаяся в пределах данных значений, соответствует варианту возрастной нормы. Однако стойкое снижение СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не только указывает на наличие ХБП (даже при отсутствии признаков повреждения почек и независимо от возраста), но и соответствует ее далеко зашедшим стадиям (С3–С5).

#### **ХБП: распространенность в популяции**

Разработка простых и четких критериев диагностики ХБП и внедрение концепции ХБП в общемировую клиническую практику позволили уточнить распространенность ХБП в мире и оценить тенденцию заболеваемости. В серии эпидемиологических исследований, проведенных в ходе разработки и внедрения данной концепции, частота снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> достигала 6,5–8,1% (в Японии – 18,7%), а признаки поражения почек и/или снижения СКФ были выявлены у каждого десятого представителя общей популяции [12].

В российской популяции широкомасштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ХБП не проводилось; однако в отдельных группах населения частота выявления ХБП оказалась довольно высокой. Например, в исследовании, которое проводилось на базе Коломенской ЦРБ и включало более 1000 пациентов в возрасте 30–55 лет, не обращавшихся к нефрологу и не имевших ранее установленного диагно-

Таблица 1. Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [12]

| Стадия | Обозначение | Характеристика                        | Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |
|--------|-------------|---------------------------------------|---|
| 1      | C1          | Высокая или оптимальная               | > 90                                    |
| 2      | C2          | Незначительно сниженная               | 60–89                                   |
| 3      | C3a         | Умеренно сниженная                    | 45–59                                   |
|        | C3b         | Существенно сниженная                 | 30–44                                   |
| 4      | C4          | Резко сниженная                       | 15–29                                   |
| 5      | C5          | Терминальная почечная недостаточность | <15                                     |

за заболевания почек, было обнаружено снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у каждого шестого больного без заболеваний сердечно-сосудистой системы и у каждого четвертого с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19]. В работе С.С. Нагайцевой и соавт. [20] распространенность впервые выявленной ХБП составила 27,3%, при этом частота СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (соответствует 3–5-й стадиям ХБП) по группе в целом составила 14%.

Таким образом, принимая во внимание высокую распространенность ХБП в популяции, а также тот факт, что визуализирующие исследования часто проводятся у лиц пожилого возраста, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом (т.е. у лиц, с потенциально сниженной функцией почек), вопрос применения гадолиниевых контрастных средств является актуальным для врачей-рентгенологов, работающих не только в клиниках с нефрологическим и/или диализным отделением, но и в любых медицинских учреждениях независимо от их специализации.

#### Рекомендации по применению ГСКС у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации

Установлено, что применение ГСКС в дозах, одобренных для контрастирования при МР-визуализации, не вызывает нефротоксического действия [11, 21]. Например, исследование В. Tombach и соавт. продемонстрировало, что введение гадобутрола пациентам с почечной дисфункцией в дозах от 0,1 до 0,3 ммоль/кг массы тела не приводило к ухудшению функции почек [22].

Тем не менее применение ГСКС у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации или ХБП имеет особенности.

Пусковыми факторами развития НСФ, патогенез которого был описан выше, с одной стороны, является почечная дисфункция, с другой — доза и стабильность молекулы ГСКС. Стабильность ГСКС в значительной степени определяется химическим строением хелатного комплекса. Наименьшей способностью к диссоциации, т.е. наибольшей кинетической стабильностью, обладают макроциклические ГСКС (например, гадобутрол). Самой низкой

как термодинамической, так и кинетической стабильностью характеризуются линейные неионные ГСКС — гадодиамид и гадоверсетамид. Линейный заряженный гадопентетат имеет высокую равновесную термодинамическую стабильность, но его кинетическая стабильность все же ниже, чем у макроциклических комплексов (рис. 1) [10].

Именно классификация ГСКС на препараты наивысшего, промежуточного и наименьшего риска и ограничение применения препаратов группы наивысшего риска у пациентов с тяжелым нарушением функции почек было ассоциировано со снижением новых случаев НСФ [23].

Принятая на сегодняшний день классификация ГСКС представлена в таблице 2 [11].

Как следует из таблицы, к группе наивысшего риска относятся препараты с наименее стабильной молекулой.

У пациентов с почечной дисфункцией период полувыведения ГСКС увеличен, поэтому применение препаратов с менее стабильной молекулой ассоциировано с развитием осложнений, провоцируемых отложением гадолиния. Все пациенты по риску развития нефрогенного системного фиброза подразделяются на 3 группы:

1) с повышенным риском (лица с острым повреждением почек, пациенты с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или находящиеся на диализе) — у них противопоказано введение ГСКС наивысшего риска, а препараты, относящиеся к группе наименьшего риска, следует применять с осторожностью;

2) с меньшим риском (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — у таких пациентов ГСКС группы наивысшего риска следует применять с осторожностью;

3) с отсутствием риска — все остальные пациенты, которые не относятся к первым двум группам, — им нельзя вводить ГСКС группы наивысшего риска в дозах, превышающих 0,1 ммоль/кг [24].

При необходимости введения ГСКС пациентам, у которых препарат рекомендовано применять с осторожностью, его повторное введение должно быть не ранее чем через 7 дней [11].

При применении гадолинийсодержащих контрастных средств у пациентов, находящихся на

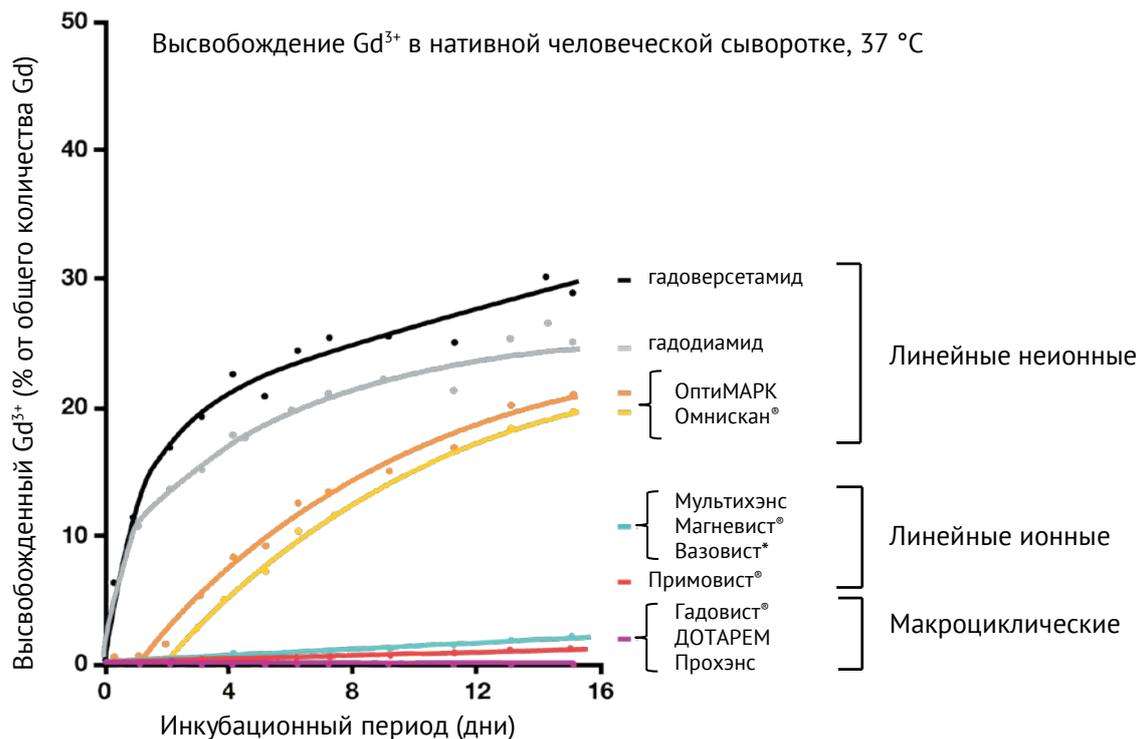


Рис. 1. Стабильность ГСКС в зависимости от химической структуры [10].

Примечание: На графике показан процент высвобождения гадолиния в нативной человеческой сыворотке при 37 °C, pH 7,4 в течение периода наблюдения. Через 15 дней в группе линейных неионных ГСКС из 17–22% хелатных комплексов высвобождено свободного гадолиния, линейных ионных – из 1,1% (гадоксетовая кислота) и 1,9% (гадобеновая кислота), макроциклических (гадобутрол, гадотеровая кислота, гадотеридол) – высвобождение свободного гадолиния не определяется.

\* Данная лекарственная форма не зарегистрирована на территории РФ.

Таблица 2. Классификация ГСКС по риску развития НСФ [11]

| Группа ГСКС       | Наивысший риск развития НСФ                            | Промежуточный риск развития НСФ             | Наименьший риск развития НСФ                     |
|-------------------|--|---|--|
| Наименование ГСКС | Гадоверсетамид<br>Гадодиамид<br>Гадопентетовая кислота | Гадобеновая кислота<br>Гадоксетовая кислота | Гадобутрол<br>Гадотеровая кислота<br>Гадотеридол |

диализе, необходимо координировать по времени исследование с введением контрастного средства с процедурой диализа. Рекомендуется как можно скорее провести дополнительный сеанс диализа после проведения МРТ с контрастированием [11].

Согласно текущим международным рекомендациям, посвященным применению гадолиний-содержащих препаратов, нарушение функции почек не является поводом для отказа в проведении МРТ с контрастным усилением, если к исследованию имеются важные показания. При снижении функции почек важно определить его степень и использовать ГСКС, применение которого разрешено у данной категории пациентов. Во всех случаях (независимо от функции почек) следует использовать наименьшую эффективную дозу ГСКС, достаточную для уверенной диагностики [11].

### Новые данные о применении макроциклических ГСКС у пациентов с ХБП

Ограничения в использовании ГСКС (в том числе макроциклических) у пациентов со сниженной функцией почек требовали проведения дальнейших исследований с целью более тщательного изучения безопасности применения в данной популяции пациентов ГСКС с высокой термодинамической и кинетической стабильностью, например гадобутрола (Гадовист®), поскольку во многих случаях МРТ с контрастным усилением невозможно заменить другим методом диагностики. Был проведен ряд исследований по оценке применения ГСКС с макроциклической структурой у пациентов с нарушенной функцией почек, а также на диализе [22, 25–27]. Одним из таких исследований стало проспективное многоцентровое (55 центров) исследование GRIP (Gadobutrol in Renally

Impaired Patients – Применение гадобутрола у пациентов с нарушенной функцией почек) [27]. В данное исследование были включены 908 пациентов с умеренно выраженным ( $n = 586$ ; рСКФ от  $\geq 30$  до  $\leq 59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и тяжелым ( $n = 284$ ; рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или проведение диализной терапии) нарушением функции почек, которым вводили гадобутрол (Гадовист®) в стандартной дозе 0,1 ммоль/кг массы тела. Основной целью исследования было определить число пациентов с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции почек, у которых в течение 2-летнего периода наблюдения разовьется НСФ. Диагностика НСФ осуществлялась на основании критериев M. Girardi и соавт. [28]; оценивали любые кожные изменения, подозрительные в отношении развития НСФ, в некоторых случаях проводилась биопсия кожи с морфологическим исследованием полученного биоптата. Такая стратегия позволила снизить риск невыявления случаев НСФ. За период исследования не зарегистрировано ни одного случая выявления симптомов, указывающих на развитие НСФ, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности контрастного средства Гадовист® у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым нарушением функции почек [27].

## Заключение

Вопросу применения ГСКС при ХБП во всем мире уделяется особое внимание, поскольку данное состояние весьма распространено в популяции в целом, а у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, различными заболеваниями почек, лиц в возрасте старше 60 лет может встречаться значительно чаще. В связи с этим крайне важно выявлять таких пациентов до проведения МРТ с контрастным усилением и использовать у них только ГСКС, разрешенные к применению в данной популяции. Накопленный к настоящему времени опыт применения гадобутрола при нарушении функции почек, в частности в проспективном исследовании GRIP с участием более чем 900 пациентов, свидетельствует о благоприятном профиле безопасности контрастного средства Гадовист® в данной популяции. Таким образом, с учетом имеющихся данных по безопасности и современных рекомендаций по безопасному применению контрастных средств (ESUR 10.0), у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуется использовать только ГСКС низкого риска развития НСФ, в частности контрастного средства Гадовист® [11].

## Литература

1. Runge V.M. Commentary on T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of Gadolinium-based contrast agents in healthy rats. *Invest Radiol.* 2015; 50: 481–2.
2. Prince M.R., Zhang H., Zou Z., Staron R.B., Brill P.W. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *Am J Roentgenol.* 2011; 196(2): W138–43.
3. Bruder O., Schneider S., Pilz G., van Rossum A.C., Schwitter J., Nothnagel D. et al. 2015 Update on Acute Adverse Reactions to Gadolinium based Contrast Agents in Cardiovascular MR. Large Multi-National and Multi-Ethnic Population Experience With 37788 Patients From the EuroCMR Registry. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17(1). DOI: 10.1186/s12968-015-0168-3
4. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosis dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1104–8.
5. Marckmann P., Skov L., Rossen K., Dupont A., Damholt M.B., Heaf J.G. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2359–62. DOI: 10.1681/ASN.2006060601
6. Cowper S.E., Robin H.S., Steinberg S.M., Su L.D., Gupta S., LeBoit P.E. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet.* 2000; 356: 1000–1.
7. Morcos S.K., Haylor J. Pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: a review of experimental data. *World J Radiol.* 2010; 2(11): 427–33.
8. Idee J.M., Port M., Dencausse A., Lancalot E., Corot C. Involvement of Gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47: 855–69.
9. Idee J.M., Fretellier N., Robic C., Corot C. The role of Gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: a critical update. *Crit Rev Toxicol.* 2014; 44: 895–913.
10. Frenzel T., Lengsfeld P., Schirmer H., Hutter J., Weimann H.J. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 °C. *Invest. Radiol.* 2008; 43(12): 817–28.
11. ESUR 10.0. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast agents version 10.0. 2018. European Society of Urogenital Radiology website; 2018. Available at: <http://www.esur-cm.org/index.php/en/> (accessed 01 February 2019).
12. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология.* 2012; 16(1): 85–115.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl 1): S1–S266.
14. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 [suppl 7]: 7–15.

15. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2089–100.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2013; 3 (Supple): 1–150.
17. Walser M. Assess renal function from creatinine measurement in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 23–31.
18. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3<sup>rd</sup>, Feldman H.I. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604–12.
19. Шалягин Ю.Д., Нагайцева С.С., Швецов М.Ю. и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как маркер хронической болезни почек: частота встречаемости и клинические ассоциации (по данным обследования пациентов терапевтического профиля, госпитализированных в Коломенскую ЦРБ). VII Съезд Научного Общества Нефрологов России, сборник тезисов. Москва; октябрь 2010. С. 140–1.
20. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Лукшина Л.П., Бурба С.В., Гарпищенко А.Г., Герасимов А.Н. и др. Впервые выявленная хроническая болезнь почек среди пациентов терапевтического стационара: роль расчета скорости клубочковой фильтрации по методу СКД-ЕРІ. *Клиническая медицина.* 2015; (93)7: 56–61.
21. American College of Radiology. Manual on contrast media version 10.3. 2018. American College of Radiology website; 2018. Available at: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf) (accessed 01 February 2019).
22. Tombach B., Bremer C., Reimer P., Kisters K., Scaefter R.M., Geens V. et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology.* 2001; 218: 651–7.
23. Willson J., Glegghorn K., Seigel Q., Kelly B. Nephrogenic systemic fibrosis: A 15-year retrospective study at a single tertiary care center. *J Am Acad Dermatol.* 2017. Aug; 77(2): 235–40.
24. ESUR 8.1. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast agents. Version 8.1. 2012. European Society of Urogenital Radiology website; 2012. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/> (accessed 01 February 2019).
25. Soulez G., Bloomgarden D.C., Rofsky N.M., Smith M.P., Abujudeh H.H. et al. Prospective cohort study of nephrogenic systemic fibrosis in patients with Stage 3–5 chronic kidney disease undergoing MRI with injected Gadobenate dimeglumine or Gadoteridol. *Am J Roentgenol.* 2015; 205:469–78.
26. Young L.K., Matthew S.Z., Houston J.G. Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem®) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals. *Eur Radiology.* 2018; Oct 1. DOI: 10.1007/s00330-018-5737-z
27. Michaely H.J., Aschauer M., Deutschmann H., Bongartz G., Gutberlet M., Woiter R. et al. Gadobutrol in renally impaired patients: results of the GRIP study. *Invest Radiol.* 2017 Jan; 52(1): 55–60.
28. Girardi M., Kay J., Elston D.M., Leboit P.E., Abu-Alfa A., Cowper S.E. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 1095.e7–1106.e7.

## References

1. Runge V.M. Commentary on T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of Gadolinium-based contrast agents in healthy rats. *Invest Radiol.* 2015; 50: 481–2.
2. Prince M.R., Zhang H., Zou Z., Staron R.B., Brill P.W. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (2): W138–43.
3. Bruder O., Schneider S., Pilz G., van Rossum A.C., Schwitter J., Nothnagel D. et al. 2015 Update on Acute Adverse Reactions to Gadolinium based Contrast Agents in Cardiovascular MR. Large Multi-National and Multi-Ethnic Population Experience With 37788 Patients From the EuroCMR Registry. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17(1). DOI: 10.1186/s12968-015-0168-3
4. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1104–8.
5. Marckmann P., Skov L., Rossen K., Dupont A., Damholt M.B., Heaf J.G. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2359–62. DOI: 10.1681/ASN.2006060601
6. Cowper S.E., Robin H.S., Steinberg S.M., Su L.D., Gupta S., LeBoit P.E. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet.* 2000; 356: 1000–1.
7. Morcos S.K., Haylor J. Pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: a review of experimental data. *World J Radiol.* 2010; 2(11): 427–33.
8. Idee J.M., Port M., Dencausse A., Lancalot E., Corot C. Involvement of Gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47: 855–69.
9. Idee J.M., Fretellier N., Robic C., Corot C. The role of Gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: a critical update. *Crit Rev Toxicol.* 2014; 44: 895–913.
10. Frenzel T., Lengsfeld P., Schirmer H., Hutter J., Weinmann H.J. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 °C. *Invest. Radiol.* 2008; 43(12): 817–28.
11. ESUR 10.0. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast agents version 10.0. 2018. European Society of Urogenital Radiology website; 2018.

Available at: <http://www.esur-cm.org/index.php/en/> (accessed 01 February 2019).

12. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Y. et al. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012; 16(1): 85–115 (in Russ.).
13. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (suppl 1): S1–S266.
14. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 [suppl 7]: 7–15.
15. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67(6): 2089–100.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter*. 2013; 3 (Supple): 1–150.
17. Walser M. Assess renal function from creatinine measurement in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 23–31.
18. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3<sup>rd</sup>, Feldman H.I. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604–12.
19. Shalyagin Y.D., Nagaytseva S.S., Shevtsov M.Y. et al. Reduced glomerular filtration rate as a marker of chronic kidney disease: incidence and clinical associations (according to the survey of therapeutic patients hospitalized in Kolomenskaya CCH). VII Congress of the scientific society of Nephrologists of Russia, collection of abstracts. Moscow; October 2010. P. 140–1 (in Russ.).
20. Nagaitseva S.S., Shvetsov M.Y., Lukshina L.P., Burba S.V., Garpishchnko A.G., Gerasimov A.N. et al. Newly-diagnosed chronic kidney disease in patients of a therapeutic clinic: the role of GFR calculation by the CKD-EPI formula. *Klin Med (in Russ)*. 2015; (93)7: 56–61.
21. American College of Radiology. Manual on contrast media version 10.3. 2018. American College of Radiology website; 2018. Available at: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf) (accessed 01 February 2019).
22. Tombach B., Bremer C., Reimer P., Kisters K., Scafer R.M., Geens V. et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology*. 2001; 218: 651–7.
23. Willson J., Gleghorn K., Seigel Q., Kelly B. Nephrogenic systemic fibrosis: A 15-year retrospective study at a single tertiary care center. *J Am Acad Dermatol*. 2017. Aug; 77(2): 235–40.
24. ESUR 8.1. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast agents. Version 8.1. 2012. European Society of Urogenital Radiology website; 2012. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/> (accessed 01 February 2019).
25. Soulez G., Bloomgarden D.C., Rofsky N.M., Smith M.P., Abujudeh H.H. et al. Prospective cohort study of nephrogenic systemic fibrosis in patients with Stage 3–5 chronic kidney disease undergoing MRI with injected Gadobenate dimeglumine or Gadoteridol. *Am J Roentgenol*. 2015; 205:469–78.
26. Young L.K., Matthew S.Z., Houston J.G. Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem®) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals. *Eur Radiology*. 2018; Oct 1. DOI: 10.1007/s00330-018-5737-z
27. Michaely H.J., Aschauer M., Deutschmann H., Bongartz G., Gutberlet M., Woiter R. et al. Gadobutrol in renally impaired patients: results of the GRIP study. *Invest Radiol*. 2017 Jan; 52(1): 55–60.
28. Girardi M., Kay J., Elston D.M., Leboit P.E., Abu-Alfa A., Cowper S.E. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 1095.e7–1106.e7.

## Сведения об авторах | Information about the authors

**Камышова Елена Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Медико-профилактического факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; [orcid.org/0000-0002-1823-0125](https://orcid.org/0000-0002-1823-0125)

**Шимановский Николай Львович\***, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; [orcid.org/0000-0001-8887-4420](https://orcid.org/0000-0001-8887-4420);

e-mail: [shimannn@yandex.ru](mailto:shimannn@yandex.ru)

**Elena S. Kamyshova**, PhD, Assistant Professor of department of preventive medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; [orcid.org/0000-0002-1823-0125](https://orcid.org/0000-0002-1823-0125)

**Nikolay L. Shimanovskii\***, MD, Head of the Department of molecular pharmacology and radiobiology. Professor, member-correspondent of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the Russian Federation; [orcid.org/0000-0001-8887-4420](https://orcid.org/0000-0001-8887-4420);

e-mail: [shimannn@yandex.ru](mailto:shimannn@yandex.ru)