



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009
УДК 616.61-02:616-073.755.4

Профилактика развития, диагностика и лечение контрастиндуцированной нефропатии

ПОТЕХИН Н.П., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы
НИКИТИН А.В., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы
ЕВСЮКОВ К.Б., подполковник медицинской службы
КЛОПОЦКИЙ С.А., заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, полковник
медицинской службы в отставке
ЗАЙЦЕВА Е.А., майор медицинской службы

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) – клинико-лабораторный симптомокомплекс нарушения функции почек, возникающий в течение первых 2–3 сут после введения рентгеноконтрастного средства (РКС).

Актуальность проблемы КИН обусловлена ее широкой распространенностью и серьезными ближайшими и отдаленными последствиями. По данным литературы, КИН развивается у 1–14,5% пациентов после проведения рентгеноконтрастных исследований (компьютерная томография, ангиография, внутривенная урография и др.) [5, 7]. Частота КИН варьирует в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (хроническая почечная недостаточность, анемия и др.) от 0 до 90% [2, 14].

Более того, КИН является третьей по частоте причиной *острой почечной недостаточности* (ОПН) у стационарных больных [9]. Около 40% пациентов, начавших получать гемодиализ в связи с КИН, могут остаться от него зависимыми в последующем [1]. Внутригоспитальная летальность при КИН с ОПН среди больных, подвергшихся коронароангиографическому исследованию, составляет 35,7%, а двухлетняя выживаемость этих больных – 18,8% [11]. Увеличение риска смерти обусловлено как предшествующими почечными заболеваниями, так и ассоциацией с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома, респираторная недостаточность и др. [4].

Факторы развития КИН

Факторы риска развития КИН подразделяются на связанные и не связанные с пациентом [11].

Среди факторов риска, связанных с пациентом, имеют значение предшествующая почечная дисфункция, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, метаболические нарушения, прием нефротоксичных лекарственных препаратов, анемия, пожилой возраст и др.

Предшествующая почечная дисфункция, *независимо от ее причины, является одним из самых важных факторов риска КИН* [13, 15].

По данным М. Rudnik и соавт. (1995), у пациентов с нарушенной азотовыделительной функцией почек риск развития КИН в 20 раз превышает таковой у больных с нативными почками.

В клинических исследованиях только у 8% пациентов с базовым уровнем креатинина ниже 135 мкмоль/л отмечено увеличение концентрации креатинина в сыворотке более чем на 45 мкмоль/л и ни в одном случае уровень креатинина не увеличился больше чем на 90 мкмоль/л [15].

Уменьшение эффективного внутрисосудистого объема – *хроническая сердечная недостаточность* (ХСН) III и IV класса по NYHA, цирроз печени, дегидратация, длительная гипотензия – способствует снижению перфузии почек, увеличивая, таким образом, ишемическую составляющую КИН [14].



Метаболические нарушения. Фактором риска развития КИН является сахарный диабет (СД). Данные о частоте КИН у больных СД без нарушения функции почек противоречивы, однако все исследователи сходятся во мнении, что СД в ассоциации с нарушенной функцией почек представляет максимальный риск развития КИН [8]. Особенно высок он у больных СД при почечной патологии недиабетического генеза. Доказано также достоверно более частое развитие КИН у лиц с критериями метаболического синдрома [15].

Гиперхолестеринемия и гиперурикемия играют определенную роль в патогенезе развития КИН. Гиперхолестеринемия способствует развитию КИН путем снижения продукции оксида азота – важнейшего вазодилатирующего фактора [5]. Гиперурикемия сопровождается повышенным синтезом свободных радикалов, активацией *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС), повышением уровня эндотелина-1, подавлением активности оксида азота [12].

К нефротоксичным лекарственным препаратам относятся аминогликозиды, циклоспорин А, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и др.

Нефротоксичность аминогликозидов обусловлена поражением эпителия проксимальных почечных канальцев со снижением скорости клубочковой фильтрации. Частота таких реакций может составлять до 25%, что зависит от исходного состояния почечной функции и дозировки препарата.

Циклоспорин А представляет собой прямой токсин, повреждающий функцию эндотелия капилляров клубочка и эпителия проксимальных и дистальных канальцев.

Нефротоксический эффект НПВП обусловлен блокадой синтеза простагландинов и простациклинов, что ведет к сужению почечных сосудов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). НПВП также оказывают прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит («анальгетическая нефропатия»). Наиболее выраженным нефротоксичным эффектом обладают индометацин, бутатион.

Анемия ведет к почечной гипоксии и рассматривается как фактор риска КИН при уровне гематокрита менее 39% у мужчин и менее 36% у женщин. Низкий уровень гематокрита является независимым предиктором достоверного повышения частоты КИН у пациентов не только с почечной патологией, но и без нее [10].

Среди факторов риска, не связанных с пациентом имеют значение тип контрастного препарата (его осмолярность) и технология применения – объем, способ введения, повторное использование препарата в течение короткого промежутка времени, наличие осложнений при предыдущем применении [13, 15].

Наибольшей нефротоксичностью (10–11% больных без факторов риска и до 50% у группы риска) обладают высокоосмолярные РКС первой генерации (тразограф, урографин, гипак и др.) [13].

Низкоосмолярные РКС второй генерации (ультравист, омнипак) обладают меньшим количеством побочных реакций, меньшей нефротоксичностью (1–3% больных без факторов риска и 16% пациентов группы риска) [13].

Изоосмолярные РКС третьей генерации (визипак), которые имеют такую же осмолярность, как и нормальная плазма, не вызывают осмотический диурез; при их применении не снижается АД, не возникают нарушения ритма сердца и редко встречаются аллергические реакции.

При использовании изоосмолярных РКС у пациентов с наличием факторов риска вероятность развития нефропатии в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 45% меньше по сравнению с низкоосмолярными РКС [2]. Таким образом, визипак обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов с факторами риска.

С риском КИН тесно коррелирует объем РКС, а также его повторное применение с коротким интервалом (менее 48 ч) [5]. Нефротоксичность редко возникает при применении РКС в объеме менее 100 мл. Среди пациентов, подвергшихся коронароангиографическому исследованию, применение каждые последующих 100 мл связано с увеличением риска нефропатии на 12% [13]. Критичес-



кий объем РКС определяется в основном исходной функцией почек. Г.В.Волгина (2006) для расчета максимального безопасного объема РКС предлагает следующую формулу:

$$\text{Максимальный объем РКС (мл)} = 5 \text{ мл} \times \left[\frac{\text{Масса тела (кг)} \times 88,4}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}} \right].$$

Необходимо отметить, что важным с точки зрения безопасности является и способ введения РКС: при внутриартериальном введении нефротоксичность выше (2–7% случаев), чем при внутривенном (1% случаев) [5].

R. Mehran и соавт. (1004) разработали методику оценки риска развития КИН после коронарных интервенций по балльной системе (табл. 1, 2).

Патофизиология контрастиндуцированной нефропатии

Патогенетические механизмы развития КИН тесно связаны с фармакологическими свойствами РКС.

1. *Уменьшение почечной перфузии* в настоящее время рассматривается как основной фактор в патофизиологии КИН [1, 6].

РКС выводятся преимущественно почками. Частицы РКС не реабсорбируются в почечных канальцах, вследствие чего возникает осмотический градиент между первичной мочой и интерстицием, который препятствует реабсорбции воды и бикарбонатов в канальцах, приводя к осмотическому диурезу. Контрастиндуцированный натрийурез ведет к активации *тубулогломерулярного механизма обратной связи* (ТГМОС), который реализуется через активность юкстагломерулярного аппарата, реагирующего на повышение объемной скорости жидко-

сти в канальце сужением афферентной артериолы клубочка [14]. Вследствие этого снижается перфузия почек и уменьшается СКФ. Сосудистые эффекты на введение РКС опосредованы активацией

РААС, усилением синтеза и высвобождения вазоактивных медиаторов эндотелина, аденозина, которые вызывают почечную вазоконстрикцию [14]. ТГМОС отвечает примерно за 50% увеличения почечного сосудистого сопротивления, индуцированного РКС. В этой ситуации особенно страдает медуллярный слой почек, который даже в нормальном состоянии хуже снабжается кислородом по сравнению с кортикальным слоем. Изоосмолярные РКС лишены этого механизма.

Таблица 1

Прогноз возникновения КИН (Mehran R. и соавт., 2004)

Нозологическая форма	Баллы
Гипотензия	5
Баллонная дилатация, установка стента	5
ХСН III–IV, отек легких в анамнезе	5
Креатинин сыворотки >135 мкмоль/л	4
Возраст >75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем вводимого контраста	1 балл на каждые 100 мл

Таблица 2

Оценка риска КИН (Mehran R. и соавт., 2004)

Категория риска	Общее количество баллов	Риск увеличения уровня креатинина сыворотки >25% (или >44 мкмоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	5	7,5	0,04
Умеренный	От 6 до 10	14	0,12
Высокий	От 11 до 15	26,1	1,09
Очень высокий	16 и более	57,3	12,6



2. Структурные повреждения эпителия проксимальных канальцев включают утрату мембран щеточной каемки, вакуолизацию клеток, а в некоторых случаях и некроз клеток эпителия толстой части восходящей петли Генле в мозговом слое почки. В большинстве случаев вакуолизация носит преходящий характер, но в некоторых может заканчиваться лизосомальным «взрывом» и смертью клетки. Некротизированные клетки тубулярного эпителия попадают в просвет канальцев, вызывая внутриканальцевую закупорку, что препятствует потоку фильтрата. «Разрывы» в эпителиальном слое базальной мембраны канальцев ведут к аномальной реабсорбции фильтрата [6, 14]. Увеличение внутриканальцевого давления ведет к снижению эффективного фильтрационного давления в капиллярах клубочков и закономерному снижению скорости клубочковой фильтрации.

Диагностика контрастированной нефропатии

В норме у большинства пациентов после применения РКС развивается полиурия (осмотический диурез), моча при этом имеет высокий удельный вес и щелочную реакцию.

Развитие КИН характеризуется нарастанием уровня креатинина сыворотки крови более чем на 25% или 44 мкмоль/л по сравнению с исходным показателем при отсутствии других причин повышения уровня креатинина. Обычно КИН имеет преходящий характер: уровень креатинина повышается в течение 3 дней и при благоприятном течении возвращается к исходному уровню через 1–2 нед [3].

У ряда пациентов нарушение почечной функции может быть значительным, вплоть до развития олигурической ОПН. В таких случаях КИН манифестирует гиперазотемией, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния крови [9, 14].

Необходимо отметить, что нефротоксические эффекты РКС также могут увеличить риск развития тяжелых экстраренальных осложнений и существенно пролонгировать пребывание больного в стационаре [4].

При проведении эндоваскулярных манипуляций возможно развитие ишемической нефропатии [14]. Это состояние является результатом травмы атеросклеротических бляшек. При нарушении целостности фибриновой покрышки атеросклеротической бляшки происходит образование пристеночного тромба, нарушающего проходимость артерии или в случае его отрыва – эмболия сосудов, расположенных дистальнее. Другим механизмом острого снижения перфузии почек является миграция фрагментов атеросклеротической бляшки в дистальные артерии малого и среднего калибра (так называемая холестериновая эмболия). Источником холестериновых эмболов могут быть как сами почечные артерии, так и любой участок аорты, расположенный проксимальнее устьев почечных артерий. Главной причиной снижения перфузии почек с падением их фильтрационной функции в этом случае является не столько препятствие току крови самими эмболами, сколько развитие мощной воспалительной реакции окружающих тканей.

Основными симптомами эмболизации почечных сосудов являются боли в поясничной области, выраженная и некорректируемая артериальная гипертензия, а также массивная протеинурия, макро- или микрогематурия.

Многообразие экстраренальных проявлений синдрома атероэмболизации определяется бассейном пораженных сосудов: эмболизация артерий головного мозга приводит к развитию транзиторных ишемических атак и инсультов, преходящей слепоты с появлением на сетчатке ярко-желтых блестящих пятен – бляшек Холленхорста; эмболия ветвей брыжеечных артерий проявляется ишемическими абдоминалгиями, тошнотой, рвотой, острой кишечной непроходимостью; фиксация эмболов в артериях, кровоснабжающих поджелудочную железу, приводит к появлению клинической картины острого панкреатита. Возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности, инфарктов селезенки. При часто встречающейся эмболии кожных ветвей артерий нижних конечностей появляется «сетчатое ливедо». Вследствие воспалительного ответа



вокруг эмболизированных сосудов наблюдаются лихорадка, увеличение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, эозинофилия.

Нами в ФГУ «ГВКГ имени академика Н.Н.Бурденко» МО РФ проведен анализ *коронароангиографических* (КАГ) исследований у 109 больных (88 мужчин и 21 женщина, средний возраст $49 \pm 11,6$ года) с *ишемической болезнью сердца* (ИБС). Все пациенты были распределены на четыре группы.

Первую составили 24 человека с ИБС без нарушения углеводного обмена и предшествующей патологии почек.

Во вторую были включены 28 человек с ИБС, нарушенной функцией почек вследствие предшествовавшей патологии (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, ишемическая болезнь почек) и *метаболическим синдромом* (МС).

Третья группа была представлена 30 пациентами с сочетанием ИБС, сахарного диабета и нарушенной функцией почек.

В четвертую группу были включены 27 пациентов с ИБС и СД без хронических заболеваний почек.

Больные групп сравнения были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности, характеру сопутствующей патологии и степени тяжести ХПН. В качестве РКС у всех больных использовался «Омнипак».

В первой группе частота развития КИН составила 4,2%, во второй – 39,3%, в третьей – 40%, в четвертой – 14,8%.

Анализ развития КИН показал, что у пациентов без нарушения углеводного обмена и азотемии риск развития КИН достаточно низок (4,2%). Он достоверно повышается у лиц с нарушением углеводного обмена без почечной патологии (14,8%) и очень высок при сочетании нарушений углеводного обмена и азотемии (40%). Обращает внимание, что достоверно чаще КИН развивается при проведении КАГ у пациентов с сочетанием почечной патологии и нарушениями углеводного обмена не только при СД, но и в рамках МС.

Профилактика развития и лечение КИН

У всех пациентов, получающих РКС, должна быть оценена степень риска КИН [1, 11, 14].

Исследования с применением контрастных препаратов у больных с наличием факторов риска должны проводиться только в случае, если альтернативные визуализирующие тесты не могут обеспечить необходимой клинической информации. Это особенно важно для пациентов, СКФ которых менее 50 мл/мин [9].

До применения РКС всем пациентам должны быть выполнены общий анализ крови и мочи, проба Реберга, биохимический анализ крови (уровень креатинина, глюкозы, холестерина, мочевой кислоты, электролитов), при невозможности выполнить пробу Реберга СКФ можно рассчитать по формуле Кокрофта – Гаула.

На основании анамнестических и полученных клиничко-лабораторных данных оцениваются факторы риска развития нефротоксического эффекта.

При отсутствии факторов риска до применения РКС рекомендуется отменить (оптимально за 24 ч) нефротоксические препараты, диуретики и провести адекватную гидратацию (прием внутрь 500 мл жидкости) за 2 ч до исследования. После применения РКС рекомендуется адекватная гидратация (прием жидкости внутрь по 100 мл в час в течение 12–24 ч) [1, 14].

При наличии факторов риска до применения РКС отменяются (оптимально за 3–4 дня) нефротоксические препараты (НПВП, антибиотики и др.), диуретики, метформин при СД, у больных СД достигается максимальная компенсация углеводного обмена, следует применять изосмолярные РКС (наиболее безопасные), использовать минимально необходимый объем РКС ≤ 140 мл, или произвести расчет максимального объема РКС по формуле, обеспечить адекватную гидратацию (внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/ч, начиная с 2–12 ч до введения контрастного препарата), или провести внутривенную инфузию бикарбоната натрия (концентрация – 154 мэкв/л в растворе декстрозы) в дозе 3 мл/кг/ч в течение 1 ч перед применением РКС, затем – со скоростью 1 мл/кг/ч во время проведения процедуры, назначить внутрь ацетилцистеин в дозировке 600–1200 мг/сут. После применения РКС рекомендуются адекватная гидратация (внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/ч



в течение 12 ч) или внутривенные инфузии бикарбоната натрия (концентрация – 154 мэкв/л в растворе декстрозы) со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Независимо от наличия или отсутствия факторов риска КИН не рекомендуется выполнять повторное рентгеноконтрастное исследование ранее чем через 48 ч или полного восстановления функций почек при развившейся КИН [1, 7, 14].

На сегодняшний день специфическая терапия КИН не разработана. Для уменьшения белкового катаболизма используют малобелковую диету. Проводится поддерживающая консервативная терапия.

При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий показано проведение заместительной почечной терапии.

Литература

1. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 176–189.
2. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 6. – P. 491–499.
3. Barrett B. J., Parfrey P.S. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, N 4. – P. 379–386.
4. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95, N 1. – P. 13–19.
5. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // CMAJ. – 2005. – Vol. 172, N 11. – P. 1461–1471.
6. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. Suppl. – 2005. – Vol. 20, N 1. – P. 6–11.
7. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P. et al. Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy // Ann. Intern. Med. – 2008. – Feb. 19 (148). – P. 284–294.
8. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, N 7. – P. 1393–1399.
9. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 39, N 5. – P. 930–936.
10. Nikolsky E., Mehran R., Lasic Z. et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, N 2. – P. 706–713.
11. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy // JAMA. – 2006. – June 14 (295). – P. 2765–2779.
12. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 1465–1470.
13. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47, N 1. – P. 254–261.
14. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // Brit. J. of Radiology. – 2003. – Vol. 76, N 908. – P. 513–518.
15. Toprak O., Cirit M. Risk factors contrast-induced nephropathy // Kidney Blood Press Res. – 2006. – Vol. 29, N 2. – P. 84–93.

© Л.А.ЦЫГАНКОВА, В.Е.ЮДИН, 2009
УДК 618.1-089:616.381-072.1

Внематочная беременность: принципы хирургической тактики, лечения и реабилитации

ЦЫГАНКОВА Л.А., заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
полковник медицинской службы в отставке
ЮДИН В.Е., заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук,
полковник медицинской службы

Среди причин, приводящих к нарушению репродуктивного здоровья женщин, важная роль принадлежит острым гинекологическим заболеваниям и особенно тем, которые представляют угрозу

здоровью и жизни женщины и требуют хирургического лечения. Частота такой патологии составляет до 26% от общего числа пациенток гинекологического стационара.