

Радионуклидная реносцинтиграфия в оценке побочного действия рентгеноконтрастных средств на функцию почек

Веснина Ж.В., Гуляев А.М., Лишманов Ю.Б.

Radionuclide renoscintigraphy in evaluation of contrast medium adverse effect on renal function

Vesnina Zh.V., Gulyaev A.M., Lishmanov Yu.B.

НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Веснина Ж.В., Гуляев А.М., Лишманов Ю.Б.

Для оценки нефротоксического действия рентгеноконтрастных средств (РКС) методом радионуклидной реносцинтиграфии был обследован 61 пациент до и после коронарорентрикулографии. В качестве РКС были использованы йогексол, йобитридол и йодиксанол. Рассчитывали показатели фильтрационной и экскреторной ренальных функций. Показано, что йодсодержащие рентгеноконтрастные средства оказывают в основном умеренно выраженное негативное влияние на функциональные показатели почек.

Ключевые слова: радионуклидная реносцинтиграфия, рентгеноконтрастные вещества, функция почек.

Radionuclide renoscintigraphy of 61 patients were investigated before and after coronary angiography for evaluation of the contrast media (CM) nephrotoxicity. Iohexol, iobitridol and iodixanol were used as CM. The parameters of filtration and excretory renal functions were calculated. It is shown that iodinated radiocontrast agents have, in general, moderately negative effect on renal functional parameters.

Key words: radionuclide renoscintigraphy, contrast media, renal function.

УДК 616.61-073.755.4-06

Введение

Дисфункция почек как осложнение диагностических и операционных процедур, требующих использования рентгеноконтрастных средств (РКС), остается важной клинической проблемой, несмотря на использование новейших, менее нефротоксичных контрастных агентов. Так, поражения почек при проведении рентгеноконтрастных исследований по частоте встречаемости занимают третье место после сердечно-сосудистых и аллергических осложнений [6]. За последние годы особенно выросло внимание к функции почек при проведении рентгеноконтрастных исследований в связи с тем, что увеличилось число пациентов с исходно нарушенной ренальной функцией и повышенным риском развития контрастиндуцированной дисфункции почек (КИДП). В свою очередь, даже незначительное снижение функциональной способности почек после рентгеноконтрастного исследования мо-

жет значительно осложнить течение основного заболевания.

Однако, анализируя результаты сравнительных исследований, можно отметить различия в частоте развития КИДП, которые приводят разные авторы. Так, КИДП отмечена в 27—40% случаев при использовании ионных мономеров; 6—26% — неионных мономеров и ионных димеров и в 3—33% — под действием неионных димеров [5, 10, 14, 15, 17—19]. Приведенные факты указывают на многофакторность патогенеза КИДП, свидетельствуя, что влияние РКС на почечную функцию не всегда коррелирует с их осмолярностью. Кроме того, на данный момент не существует универсального метода и алгоритма диагностики КИДП, отсутствует общепризнанная семиотика этого явления, особенно при наличии незначительных изменений функции почек под влиянием контрастного агента. Кроме того, неоднозначность полученных результатов может быть обусловлена негетогенностью групп пациентов в аспекте их рандомизации, исполь-

зованием разных методов диагностики КИДП и наличием других возможных причин.

В литературе отсутствуют сведения об использовании сцинтиграфических методов для оценки нефротоксического действия РКС, в то время как радиоизотопная реносцинтиграфия позволяет оценить клубочковую фильтрацию, канальцевую секрецию, уродинамику, состояние паренхимы и кровоснабжение почек, а также обнаружить нарушения функции почек уже в начальных стадиях развития патологии, когда другие методы еще малоинформативны [1].

Цель настоящей работы — с помощью динамической радионуклидной реносцинтиграфии оценить наличие, степень и характер возможного побочного действия рентгеноконтрастных препаратов на функциональную активность почек.

Материал и методы

Был обследован 61 пациент (55 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст $54,24 \pm 1,10$ года), которые проходили всестороннее обследование в клиниках НИИ кардиологии СО РАМН с 2006 по 2010 г. Все пациенты имели основной диагноз («ишемическая болезнь сердца (ИБС) I—IV функционального класса»; 32 человека в прошлом перенесли один острый инфаркт миокарда или более с формированием постинфарктного кардиосклероза. В отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения обследуемым больным была выполнена рентгеноконтрастная селективная коронароангиография (КВГ) по методу Judkins. Все пациенты были разделены на три основные группы:

— группа I — пациенты (21 человек), для проведения КВГ у которых был использован йогексол («Омнипак-350» фирмы Nycomed, Норвегия);

— группа II — 20 больных, которым во время КВГ был введен йобитридол («Ксенетикс-350» фирмы Guerbe, Франция);

— группу III составили 20 пациентов, при обследовании которых в качестве рентгеноконтраста был применен йодиксанол («Визипак-320» фирмы Nycomed, Норвегия).

Сравниваемые группы больных оказались сопоставимыми по возрасту, полу и характеристикам основного заболевания (табл. 1).

Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию (ДРСГ) с ^{99m}Tc -ДТПА (пентатех, ^{99m}Tc , «Диа-

мед», Россия) пациентам проводили до и через 2—3 сут после КВГ. Результатом ДРСГ является получение серии сцинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы. По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса с области обеих почек, сердца и фона, по которым строили кривые «активность — время» и рассчитывали параметры, отражающие фильтрационную и эвакуаторную функции почек: СКФ — скорость клубочковой фильтрации (суммарная и отдельно для каждой из почек), мл/мин; клиренс крови — период полуочищения крови от радиофармпрепарата (РФП), мин; $T_{1/2}$ — время снижения скорости счёта на ренограмме до 50% от максимальной величины (отдельно для левой и правой почек), мин; $T_{1/2 \text{ пар}}$ — период полувыведения индикатора из почечной паренхимы (отдельно для левой и правой почек), мин; ИКЗ — индекс кортикальной задержки препарата (отдельно для левой и правой почек).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС, подвергшихся рентгеноконтрастной коронарной ангиографии

Группа пациентов	Средний возраст ($M \pm SE$), лет	ФК, абс.				ОИМ в анамнезе, абс. (%)
		I	II	III	IV	
I	$54,24 \pm 1,67$	2	9	8	2	8 (38)
II	$53,75 \pm 1,85$	3	6	9	2	13 (65)
III	$55,24 \pm 2,53$	2	8	8	2	11 (55)

Примечание. ФК — функциональный класс; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере «Омега 500» (Technicare, США — Германия). Регистрация изображений и обработка сцинтиграмм проведены с использованием компьютерной системы «Сцинти» производства НПО «Гелмос» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 с использованием описательной статистики (Descriptive statistics), непараметрического критерия Вилкоксона для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что исходно, до коронарографической процедуры, нарушений функциональной активности почек не выявлено только у 11 из 61 пациента.

Снижение скорости клубочковой фильтрации одной или обеих почек в той или иной степени выявлено

у 38 пациентов (14 (67%), 12 (60%) и 12 (60%) из I, II и III групп соответственно). При этом хронические заболевания почек в анамнезе имели только 15 человек (25%). Кроме последних еще 6 пациентов исходно имели выраженную почечную дисфункцию (снижение СКФ одной или обеих почек более чем на 30% от нормального уровня), не выявленную с помощью других методов обследования. У 18 пациентов (30%) исходно было обнаружено нарушение эвакуаторной функции почек со стороны паренхимы (8 (35%), 4 (20%) и 6 (30%) человек из групп I, II и III соответственно). Выявленные нарушения в 7 случаях имели незначительный характер (не более 6 мин от верхней границы нормы), у 9 человек задержка РФП в паренхиме была умеренной (от 6 до 15 мин от верхней границы нормы). Исключение составили 2 пациента, у которых задержка выведения индикатора была выраженной ($T_{1/2 \text{ пар}}$ составил более 45 мин). При этом 11 человек не имели в анамнезе хронических заболеваний почек. Причиной указанных нарушений могло быть наличие у обследованных пациентов недостаточности кровообращения, приводящей к развитию прогрессирующей ренальной дисфункции за счет снижения перфузии и функционального почечного резерва [11].

Задержка выведения индикатора из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почек имела место в 16 случаях (26%) и была выражена в большинстве случаев (13 больных) в незначительной степени. Так же как и в отмеченных выше наблюдениях, у 10 из 16 паци-

ентов отсутствовали указания на наличие какой-либо патологии со стороны мочевыводящей системы.

Таким образом, полученные данные в очередной раз указывают на широкие диагностические возможности радионуклидного метода в выявлении нарушений функции почек даже на стадиях, когда отсутствуют клинические и биохимические проявления почечной патологии.

Изменения скинтиграфических показателей после КВГ, а также их межгрупповые различия представлены в табл. 2, из которой следует, что у пациентов всех трех групп после рентгеноконтрастной процедуры наблюдалась отрицательная динамика параметров, отражающих фильтрационную активность почек. Так, у обследованных больных I и II групп имело место достоверное уменьшение средних значений общей СКФ в сочетании с замедлением клиренса крови (табл. 2, рис. 1).

В III группе было выявлено достоверное снижение средних значений общей СКФ и СКФ правой почки. При этом отсутствие негативного влияния РКС на фильтрационную функцию почек у пациентов I, II и III групп было отмечено в 33, 30 и 20% случаев соответственно, т.е. наибольшее число больных с отрицательной динамикой со стороны СКФ было выявлено в группе III. Однако следует отметить, что данное превышение обусловлено процентом больных с незначительным (не более чем на 15% от исходных значений СКФ) уменьшением фильтрационной активности одной

Таблица 2

Сцинтиграфические показатели функциональной активности почек у пациентов до и после рентгеноконтрастной коронарорентрикулографии ($M \pm SE$)

Показатель	До ангиографии			После ангиографии		
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа I	Группа II	Группа III
СКФ общая, мл/мин	106,10 ± 2,28	104,93 ± 1,99	109,64 ± 1,71	99,35 ± 2,90 $p = 0,01$	99,45 ± 2,03 $p = 0,02$	100,52 ± 1,99 $p = 0,01$
Клиренс крови, мин	19,89 ± 0,68	19,49 ± 0,46	18,44 ± 0,69	22,09 ± 0,95 $p = 0,03$	21,13 ± 0,71 $p = 0,01$	18,91 ± 0,78
СКФ ЛП, мл/мин	46,45 ± 1,82	49,27 ± 1,56	50,18 ± 2,70	43,47 ± 1,62	46,91 ± 1,51	47,27 ± 2,50
СКФ ПП, мл/мин	59,63 ± 1,29	55,66 ± 1,56	59,46 ± 1,78	56,72 ± 1,94	52,55 ± 2,07	53,25 ± 1,91 $p = 0,03$
$T_{1/2}$ ЛП, мин	14,09 ± 0,86	11,66 ± 0,76	17,24 ± 1,29	18,58 ± 2,13 $p = 0,03$	16,08 ± 1,60 $p = 0,01$	18,21 ± 1,35
$T_{1/2}$ ПП, мин	15,85 ± 1,38	12,30 ± 1,15	17,64 ± 0,85	22,40 ± 4,47 $p = 0,03$	17,19 ± 2,15 $p = 0,01$	21,73 ± 3,40
$T_{1/2 \text{ пар}}$ ЛП, мин	22,47 ± 1,75	19,03 ± 0,85	22,43 ± 1,69	25,63 ± 2,25	22,46 ± 1,41 $p = 0,02$	25,77 ± 1,73 $p = 0,02$
$T_{1/2 \text{ пар}}$ ПП, мин	20,77 ± 1,71	18,52 ± 0,99	20,55 ± 1,0	22,93 ± 2,88	20,84 ± 1,75	25,29 ± 2,92 $p = 0,03$

ИКЗ ЛП	40,94 ± 2,05	44,72 ± 1,19	42,14 ± 3,05	38,24 ± 2,06	39,97 ± 1,83	35,94 ± 3,04
ИКЗ ПП	43,23 ± 2,13	46,06 ± 1,68	45,18 ± 1,74	42,41 ± 2,17	43,85 ± 2,0	38,45 ± 3,44
					$p = 0,01$	$p = 0,04$
						$p = 0,03$

Примечание. ЛП — левая почка; ПП — правая почка; p — достоверность различий по отношению к исходному значению.

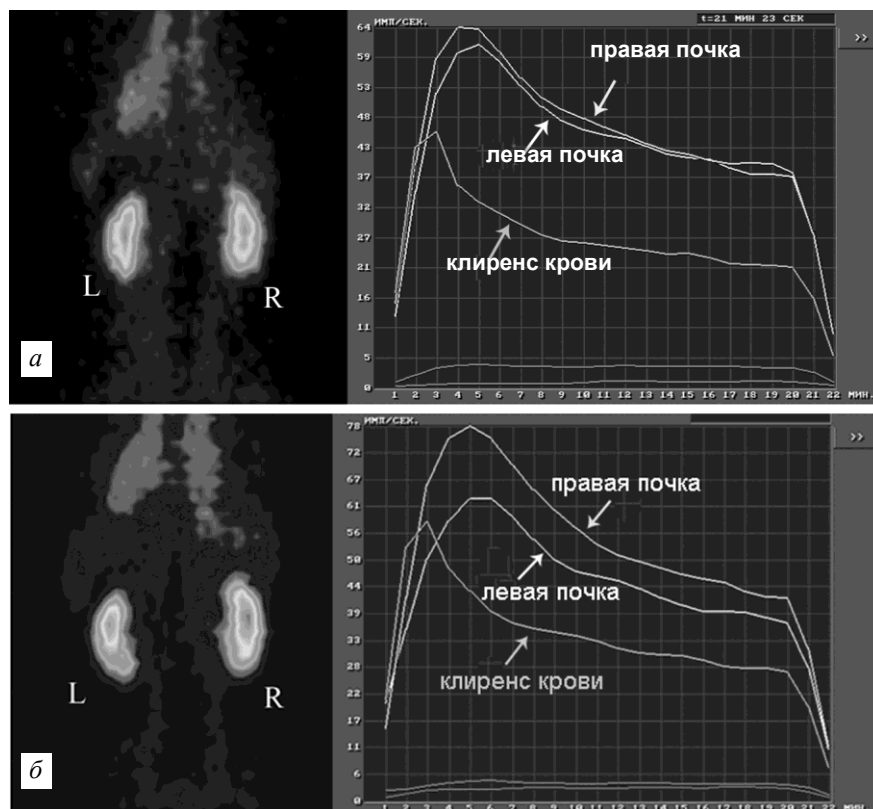


Рис. 1. Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента группы II до (а) и после (б) коронарорентгенографии: по сравнению с исходными данными в ранние сроки после КВГ наблюдается снижение фильтрационной функции левой почки

или обеих почек. В то же время более выраженная почечная дисфункция под влиянием РКС внутри каждой из групп наблюдалась примерно в одинаковом проценте случаев. Так, умеренное снижение СКФ (на 15—30%) у больных I, II и III групп имело место в 38, 45 и 35% случаев соответственно, а число пациентов со значительным нарушением фильтрационной функции (снижение СКФ более чем на 30%) было во всех трех группах одинаковым и составило 5%.

Статистически значимых изменений показателей, отражающих активность выведения индикатора из паренхимы почек, не было отмечено только в группе I (табл. 2). Это связано с тем, что в данной группе было больше, чем в группах II и III, пациентов (38%), у которых не было отмечено кортикальной задержки индикатора после рентгеноконтрастной процедуры. В то

же время в группах II и III негативное влияние РКС на эвакуаторную функцию почек со стороны паренхимы отсутствовало в 30% случаев, т.е. у 6 пациентов в каждой группе. Достоверное увеличение $T_{1/2 \text{ пар}}$ имело место в группе II только со стороны левой почки, а в группе III — с обеих сторон с соответствующим статистически значимым снижением ИКЗ (табл. 2), поскольку эти два параметра реносцинтиграфии взаимосвязаны.

В целом, оценивая динамику скintiграфических показателей, отражающих состояние ренальной паренхимы, можно сделать заключение об отсутствии заметных различий между использованными РКС в их негативном воздействии на функциональную активность почек. Следует отметить менее выраженное со стороны омнипака и более значимое отрицательное

воздействие визипака на функциональную активность канальцевого сегмента нефрона. Это связано с тем, что йодиксанол по сравнению с неионными мономерами в значительно больших количествах задерживается в почках (через 30 мин эта разница достигает 3-кратной величины) [9]. Именно таким длительным контактом димерного препарата с эпителиоцитами можно объяснить появление вакуолизации в клетках почечных канальцев после введения йодиксанола [8, 9]. Вакуолизация — это первый признак, связанный с патологическим изменением лизосом, который указывает на начало развития нефротоксического эффекта, причем выраженность вакуолизации выше при использовании неионных димеров как следствие задержки этих препаратов в почечных канальцах [8]. Поглощение йодиксанола клетками эпителия почек по характеру сходно с накоплением в клетках путем эндоцитоза макромолекул типа декстрана [4]. Поэтому мономерные РКС, в том числе йогексол, обладая меньшей молекулярной массой, вызывают менее выраженную вакуолизацию, а следовательно, и повреждение клеток канальцевого эпителия по сравнению с димерными РКС [8, 20].

В патогенезе выявленных нарушений также могут играть роль прямое токсическое действие РКС на клетки крови, эндотелия сосудов и эпителия почечных канальцев, нарушение почечной гемодинамики, синтез и высвобождение вазоактивных медиаторов, вазоконстрикция клубочковых афферентных артериол,

увеличение сопротивления почечных сосудов и другие факторы [2, 6, 9, 11, 12, 20].

Как следует из табл. 2, у больных I и II групп наблюдалось достоверное увеличение средней величины $T_{1/2}$ левой и правой почек — показателя, отражающего скорость выведения индикатора из чашечно-лоханочной системы. В группе III удлинение периода эвакуации РФП было статистически не значимым, поскольку у большинства (60%) пациентов, которым вводили визипак, не было отмечено отрицательной динамики функциональной активности ЧЛС. Внутри каждой из групп незначительно выраженное удлинение $T_{1/2}$ имело место в примерно одинаковом проценте случаев (33, 35 и 30% соответственно). В то же время число пациентов с умеренным и выраженным увеличением $T_{1/2}$ по сравнению с исходной (до КВГ) величиной было наибольшим в группе II по сравнению с группами I и III. Так, умеренный характер нарушений внутри групп был отмечен у 2 (10%), 4 (20%) и 1 (5%) пациента, а выраженная отрицательная динамика — в 14% (3 человека), 20% (4 пациента) и 5% (1 человек) случаев соответственно (рис. 2).

В представленном исследовании влияние РКС на эвакуаторную функцию почек было изучено впервые. Замедленная эвакуация РФП из ЧЛС при использовании рентгеновских контрастов, вероятнее всего, обусловлена почечными эффектами эндотелина, которые включают в себя снижение натрийуреза и диуреза [16], а также

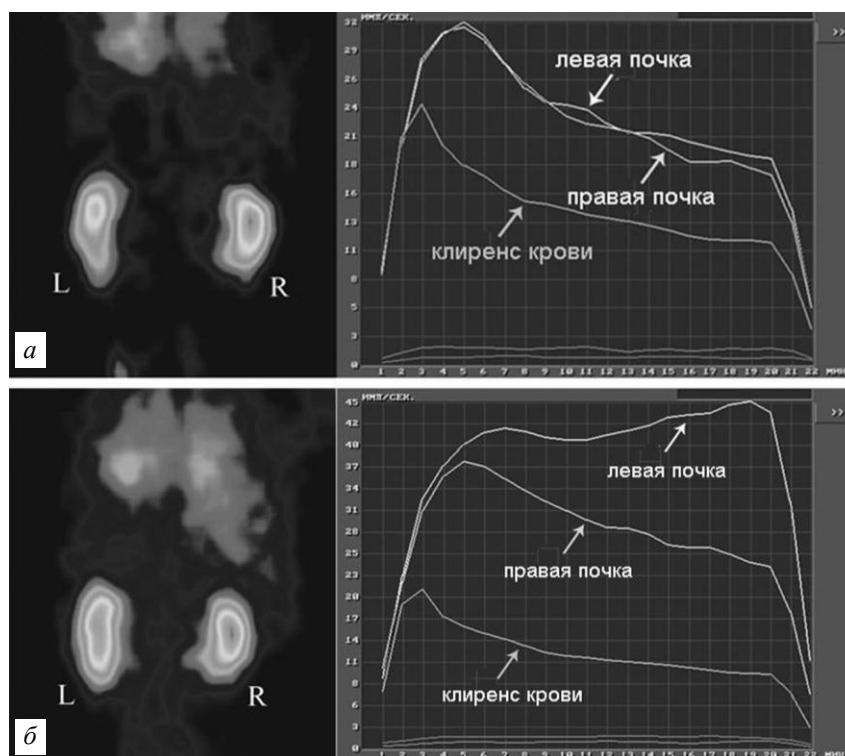


Рис. 2. Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента группы I до (а) и после (б) коронарорентрикулографии: выраженное нарушение эвакуаторной функции левой почки через 48 ч после КВГ по сравнению с исходными данными

прямое влияние на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей [3]. Изоосмолярные димеры, вызывая умеренный диурез и натрийурез, не активируют тубулогломерулярный механизм и, соответственно, усиленное образование эндотелина. Как следствие, у пациентов группы йодиксанола не наблюдали достоверного удлинения периода эвакуации индикатора из ЧЛС обеих почек.

Заключение

Таким образом, радионуклидная реносцинтиграфия позволяет объективно и с высоким уровнем информативности определить степень и характер негативного воздействия рентгеноконтрастных веществ на функциональную активность почек. Полученные результаты свидетельствуют о том, что современные йодсодержащие рентгеноконтрастные средства различной осмолярности и вязкости оказывают умеренно выраженное негативное воздействие на функциональные показатели почек при выполнении коронарорентрикулографии у больных ИБС.

Литература

1. Веснина Ж.В. Радионуклидная диагностика в нефрологии и урологии // Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010. Т. 2. С. 190—215.
2. Веснина Ж.В., Литовченко Н.В., Гуляев А.М. и др. Влияние рентгеноконтрастных веществ на основе йода и гадолиния на клеточный состав крови и морфологию почек // Сиб. мед. журн. 2009. Т. 24, № 4. С. 45—49.
3. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов — еще одно средство лечения легочной гипертензии // Кардиология. 2003. Т. 43, № 9. С. 67—71.
4. Шимановский Н.Л. Безопасность йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в свете новых рекомендаций международных ассоциаций экспертов и клиницистов // Рос. электрон. журн. луч. диагностики. 2012. Т. 2, № 1. С. 12—19.
5. Barrett B.J., Carlisle E.J. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // Radiology. 1993. V. 188. P. 171—178.
6. Brinker J. What every cardiologist should know about

- intravascular contrast // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. V. 4 (Suppl 5). P. S19—S27.
7. *Goldenberg I., Matetzky Sh.* Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // *Can. Med. Assoc. J.* 2005. V. 172, № 11. P. 1461—1471.
 8. *Hardiek H., Katholi R.E., Ramcumar V., Deitrick C.* Proximal tubule cell response to radiographic contrast media // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. V. 280. P. F61—F70.
 9. *Jost G., Pietsch H., Lengsfeld P. et al.* The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agents on renal elimination // *Invest Radiol.* 2010. V. 45. P. 255—261.
 10. *Katholi R.E., Taylor G.J., Woods W.T. et al.* Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double-blind randomized comparison in human beings // *Radiology.* 1993. V. 186. № 1. P. 183—187.
 11. *McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W.* Renal Insufficiency and Heart Failure // *Circulation.* 2004. V. 109. P. 1004—1009.
 12. *McCullough P.A., Sandberg K.R.* Epidemiology of contrast-induced nephropathy // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. V. 4 (suppl 5). P. S3—S9.
 13. *Mehran R., Nicolisky E.* Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk // *Kidn. Int. Suppl.* 2006. V. 100. P. S11—S15.
 14. *Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R. et al.* Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial // *Radiology.* 1992. V. 182. P. 649—655.
 15. *Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S.* Contrast nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. V. 11. P. 177—182.
 16. *Remuzzi G., Benigni A.* Endothelins in the control of cardiovascular and renal function // *Lancet.* 1993. V. 342. P. 589—593.
 17. *Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S.* Contrast-media associated nephrotoxicity // *Semin. Nephrol.* 1997. V. 17. P. 15—26.
 18. *Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al.* Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study // *Kidney Int.* 1995. V. 47. P. 254—261.
 19. *Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al.* Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 149—153.
 20. *Tervahartiala P., Kivisaari L., Kivisaari R. et al.* Contrast media-induced renal tubular vacuolization: A light and electron microscopic study on rat kidneys // *Invest Radiol.* 1991. V. 26. P. 882—887.
 21. *Thomsen H.S., Morcos S.K.* Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *Br. J. Radiol.* 2003. V. 76. P. 513—518.

Поступила в редакцию 13.03.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

Ж.В. Веснина — канд. мед. наук, зав. лабораторией радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

А.М. Гуляев — врач-рентгенолог ОРИТМД НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Ю.Б. Лишманов — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Веснина Жанета Владимировна, тел. 8 (382-2) 55-82-98; факс 8 (382-2) 55-50-57; e-mail: zhvesnina@mail.ru