

Е.Н. Цыгина, И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, Г.Ф. Задкова, О.Ф. Лукина, О.О. Куприянова,
Т.Е. Сорокина, М.И. Баканов, С.Н. Зоркин, С.П. Яцык, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Исследование безопасности неионных рентгеноконтрастных средств и их влияния на функциональные и метаболические показатели у детей с нефропатиями

Контактная информация:

Цыгина Елена Николаевна, заведующая отделением рентгенодиагностики Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-10, e-mail: tsygin@nczd.ru

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.03.2010 г.

Проведено исследование безопасности применения неионных рентгеноконтрастных средств в детской нефроурологии и определение их влияния на отдельные функциональные параметры почек и гомеостаза, отображающие риск развития контраст-индуцированной нефропатии. После введения рентгеноконтрастных средств обнаружены повышение уровней цистатина С, эндотелина, снижение фракционной экскреции натрия и гипокоагуляция. Полученные результаты свидетельствуют о том, что факторами риска развития контраст-индуцированной нефропатии могут быть гипоперфузия почек, вызывающая снижение фракционной экскреции натрия и повышение эндотелина. Повышение сывороточного цистатина С отображает негативное влияние контрастных препаратов на функцию почек. Гипокоагуляционный эффект рентгеноконтрастных средств требует предварительного исключения расстройств гемостаза.

Ключевые слова: дети, контраст-индуцированная нефропатия, функции почек, цистатин С, эндотелин, гемостаз.

E.N. Tsygina, I.E. Smirnov, A.G. Kucherenko, G.F. Zadkova, O.F. Lukina, O.O. Kupriyanova, T.E. Sorokina,
M.I. Bakanov, S.N. Zorkin, S.P. Yatsyk, A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Studies of safety and functional and metabolic effects of non-ionic contrast media in children with nephropathies

A study was conducted to assess the safety of non-ionic contrast media in paediatric nephrourology and their impact onto renal function and homeostasis, reflecting the risk of development of contrast-induced nephropathy. After contrast media use we observed elevation of cystatin C and endothelin, decrease of sodium fractional excretion and hypocoagulation were identified. The results obtained indicate that renal hypoperfusion with a consequent decrease of sodium fractional excretion and elevation of endothelin production may play a role in contrast-induced nephropathy. Increased serum cystatin C reflects adverse impact of contrast agents on renal function. Hypocoagulation effect requires that coagulation disorders must be excluded before use of contrast media.

Key words: children, contrast-induced nephropathy, renal function, cystatin C, endothelin, hemostasis.



Рентгенологическое исследование с контрастированием почек и мочевыводящих путей (МВП) является на сегодняшний день основным методом медицинской визуализации при нефропатиях, уступающим по частоте применения только ультразвуковому исследованию (УЗИ), но зачастую превосходящим его по диагностической ценности [1, 2]. Ранее существенной проблемой являлась нефротоксичность йодсодержащих высокоосмолярных рентгеноконтрастных средств (РКС), провоцировавших контраст-индуцированную нефропатию (КИН) у пациентов группы риска — с нефропатиями и ограничением почечной функции. С внедрением низко- и изоосмолярных неионных рентгеноконтрастных средств частота развития контраст-индуцированной нефропатии существенно снизилась, однако, случаи возникновения данной патологии продолжают встречаться в клинической практике [3–5].

В связи с вышеуказанным, особую значимость приобретает обеспечение безопасности рентгеноконтрастных исследований в педиатрии на основе всестороннего изучения патофизиологических процессов и метаболических сдвигов, происходящих на фоне введения рентгеноконтрастного средства. Современные неионные низкоосмолярные и изоосмолярные РКС, обладающие безопасными свойствами, необходимо применять под контролем почечных функций, артериального давления, электролитного и кислотно-щелочного обмена, реологических свойств крови, гемокоагуляции [6, 7].

Цель проведенной работы — исследование безопасности применения неионных РКС в детской нефроурологии и определение их влияния на отдельные функциональные параметры почек и гомеостаза, отображающие риск развития КИН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет (27 девочек, 33 мальчика), находившихся на лечении в отделениях нефроурологического профиля Научного центра здоровья детей РАМН. У 16 больных (8 девочек и 8 мальчиков) был диагностирован стеноз пузырно-мочеточникового соустья, у 14 детей (6 девочек и 8 мальчиков) — стеноз лоханочно-мочеточникового соустья, наиболее часто проявляющийся клинически в форме гидронефроза. Десять человек (5 мальчиков и 5 девочек) были направлены на экскреторную урографию для дифференциальной диагностики в связи с изменениями в анализах мочи, мочевым синдромом. У 20 детей (9 мальчиков и 11 девочек) был зафиксирован эпизод инфекции мочевыводящих путей без явных признаков обструкции. У 9 пациентов данной группы был выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Всем детям была выполнена экскреторная урография с использованием низкоосмолярных РКС, таких как йогексол (Омнипак), йоверсол (Оптирей) и йобитридол (Ксенетикс), и изоосмолярного йодиксанола (Визипака) по стандартной методике.

Средний объем применяемого РКС (1,5–2 мл/кг) колебался в диапазоне от 30 до 60 мл. Все дети получали достаточное количество жидкости при постоянном уровне потребления натрия. Никто из обследованных пациентов не получал диуретиков и препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и гемостаз. На момент исследования активность пиело-

нефрита отсутствовала. В большинстве случаев экскреторной урографии предшествовала микционная цистоуретрография.

У всех пациентов до обследования, через 2 часа после него и, в некоторых случаях, через сутки после экскреторной урографии исследовали кровь и мочу. Определяли концентрацию креатинина, натрия, калия, pH крови, уровень стандартных бикарбонатов и хлоридов плазмы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца [8]: $СКФ = k \times L / P_{Cr}$, где L — длина тела (см), P_{Cr} — креатинин плазмы (мкмоль/л), k — коэффициент, равный 40. Результат выражался в мл/мин/1,73 м².

Рассчитывалась фракционная экскреция натрия (FE_{Na}) до и после исследования: $FE_{Na} = U_{Na} / P_{Na} \times P_{Cr} / U_{Cr} \times 100\%$, где U_{Na} — концентрация Na в моче, P_{Na} — концентрация Na в крови, P_{Cr} — концентрация Cr в крови, U_{Cr} — концентрация Cr в моче. Для оценки возможной гиповолемии использовалась формула, предложенная Van de Walle и соавт. [9]: $U_K / (U_K + U_{Na})$, где U_K — концентрация K в моче, U_{Na} — концентрация Na в моче. Увеличение этого соотношения выше 0,7 связывают с повышением альдостерона и считают свидетельством функциональной гиповолемии.

У 38 детей (8 пациентов — с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, 9 детей — со стенозом лоханочно-мочеточникового соустья, 10 больных — с мочевым синдромом и 11 — с инфекцией мочевых путей) до и через 2 часа после исследования был определен уровень вазоактивного пептида эндотелина в крови. У 16 детей (4 — с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, 5 — со стенозом лоханочно-мочеточникового соустья, 4 — с мочевым синдромом и 3 — с инфекцией мочевых путей) была измерена сывороточная концентрация цистатина C, маркера фильтрационной функции почек [10].

До введения контраста и каждые 2 часа в течение суток после исследования у всех пациентов проводилось измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Анализ полученных данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка фильтрационной функции почек. Для оценки фильтрационной функции почек у всех детей сравнивались показатели скорости клубочковой фильтрации до и после введения РКС. Поскольку концентрация креатинина в крови зависит от возраста и мышечной массы ребенка, показатели сывороточного креатинина не сравнивались между собой. Они использовались для расчета СКФ по формуле Шварца.

Среднее значение СКФ через 24 ч после введения РКС снизилось с $115,55 \pm 22,69$ до $112,77 \pm 20,23$ мл/мин/1,73 м², но это снижение не было статистически значимо ($p = 0,44$). По группам болезней не было отмечено различий.

Сниженный уровень СКФ до выполнения экскреторной урографии отмечался только у 5 детей ($68,8 \pm 3,1$ мл/мин/1,73 м²). Отдельный анализ их показателей выявил достоверное снижение СКФ через сутки после исследования до $63,9$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). У детей с исходно нормальной СКФ ее снижения ниже нормальных значений отмечено не было.



Таблица. Параметры кислотно-щелочного состояния и электролитного обмена до и после введения рентгеноконтрастного средства

Измеряемый параметр	Среднее значение $\pm 2\sigma$, до введения рентгеноконтрастного средства	Среднее значение $\pm 2\sigma$, через час после введения рентгеноконтрастного средства	Значение p
pH	$7,400 \pm 0,0051$	$7,401 \pm 0,0056$	$> 0,05$
Стандартные бикарбонаты, ммоль/л	$22,13 \pm 0,33$	$21,86 \pm 0,39$	$> 0,05$
Хлориды, ммоль/л	$104,00 \pm 3,73$	$102,91 \pm 3,96$	$> 0,05$
Натрий плазмы, ммоль/л	$140,12 \pm 3,91$	$138,43 \pm 3,83$	$> 0,05$
Фракционная экскреция натрия, %	$0,88 \pm 0,36$	$0,66 \pm 0,33$	$< 0,05$
Калий плазмы, ммоль/л	$4,36 \pm 0,395$	$4,25 \pm 0,51$	$> 0,05$
Соотношение Van de Walle	$0,316 \pm 0,118$	$0,319 \pm 0,117$	$> 0,05$
Цистатин С в сыворотке (нг/мл)	$540,39 \pm 294,68$	$864,65 \pm 459,15$	$< 0,03$
Эндотелин сыворотки (пг/мл)	$0,265 \pm 0,06$	$0,290 \pm 0,08$	$< 0,04$

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске развития контраст-индуцированной нефропатии только у детей с исходно сниженной функцией почек при соблюдении прочих предосторожностей [3–5].

У 16 пациентов был измерен уровень цистатина С в крови. У 10 из них (62,5%) было отмечено его повышение с $540,39 \pm 294,69$ до $864,65 \pm 459,15$ нг/мл ($p < 0,03$) (табл.). Среди детей, у которых повышался цистатин С, не было замечено преобладания какой-либо группы заболеваний — по 2 человека (20%) имели диагноз «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс» и «Инфекция мочевыводящих путей», и по 3 (30%) человека — диагноз «Стеноз лоханочно-мочеточникового соустья» и подозрение на гломерулонефрит в связи с мочевым синдромом. Следует отметить, что у двух детей с исходно сниженной СКФ, цистатин С также повышался — у ребенка с мочевым синдромом с 409,1 до 714,3 нг/мл (на 43%), а у ребенка с гидронефрозом — с 558,2 до 1569 нг/мл (на 64%). Последнее значение превышает норму (до 1370 нг/мл) [10]. У того же больного наблюдалось снижение СКФ ниже нормальных значений. Этот факт вновь подтверждает необходимость осторожного использования РКС у детей с исходно пониженной функцией почек.

Сравнение скорости клубочковой фильтрации до и после введения РКС отдельно у этих 10 детей не выявило статистически достоверных различий. Эти данные могут свидетельствовать о субклиническом нарушении клубочковой фильтрации в данной группе и позволяют предположить, что, возможно, цистатин С является более точным показателем снижения почечной функции, чем расчетная скорость клубочковой фильтрации. Однако вследствие малого объема выборки и большой вариабельности показателей это предположение требует дальнейшего изучения.

Показатели кислотно-основного и электролитного обмена. В исследовании не было отмечено сдвигов кислотно-щелочного равновесия по показателям pH крови, уровню стандартных бикарбонатов и уровню хлорида до и после введения РКС (табл.). Ни у одного больного не отмечено клинически значимого ацидоза или алкалоза.

В патогенезе контраст-индуцированной нефропатии рассматриваются прямые токсические влияния на канальцевые структуры почек и негативные гемодинамические воздействия, опосредованные осмотическими эффектами РКС [3, 5]. Оба механизма способны привести к разнонаправленным изменениям в канальцевом транспорте натрия со снижением его реабсорбции в первом и повышением его реабсорбции — во втором случае, что особенно ярко проявляется при развитии острой почечной недостаточности, соответственно, ренального и преренального генеза.

Уровень натрия в крови и в моче не изменялся, однако при расчете фракционной экскреции натрия было выявлено статистически значимое снижение этого показателя (табл.). Это может свидетельствовать об увеличении реабсорбции натрия в ответ на снижение почечного кровотока и в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на функциональную гиповолемию [11, 12].

Для подтверждения этой гипотезы был произведен расчет по формуле Van de Walle, отображающей состояние внутрисосудистого объема (как было сказано выше, значения выше 0,7 свидетельствуют о гиповолемии, «недо-наполнении» кровяного русла). Однако в данном случае доказательств гиповолемии получено не было — соотношение $U_K/(U_K + U_{Na})$ достоверно не отличалось до и после введения РКС, ни у одного исследуемого (в том числе с исходно пониженной СКФ) не было отмечено повышения этого показателя выше 0,7.

Анализ профиля артериального давления и уровня эндотелина. АД измерялось у всех обследуемых детей до исследования и каждые 2 ч в течение суток после него. Полученный профиль среднего АД представлен на рис.

Оказалось, что после введения контраста среднее АД незначительно повышалось, возможно, за счет стресса, связанного с процедурой (с $87,8 \pm 9,0$ до $90,3 \pm 10,2$ мм рт. ст.), однако это повышение не было статистически достоверным. Через 2 ч после введения РКС наблюдалось статистически значимое снижение



среднего АД до $84,9 \pm 10,0$ мм рт. ст. как относительно значений АД после введения РКС, так и относительно исходных значений ($p < 0,01$). Эта тенденция к снижению АД наблюдалась и через 4 ч — $78,8 \pm 13,6$ мм рт. ст. ($p < 0,02$). Далее, между 4 и 10 часами следовал плавный подъем АД, однако без достижения исходных значений. Через 10 ч после введения РКС среднее АД составило $84,6 \pm 11,6$ мм рт. ст. Затем опять отмечалось снижение среднего АД до $76,3 \pm 12,0$ мм рт. ст. через 12 ч, $73,3 \pm 12,4$ мм рт. ст. через 14 ч и вплоть до $71,4 \pm 11,0$ через 16 ч после введения контраста, что соответствовало физиологической гипотензии в ночные часы. В последующие 8 ч наблюдался подъем среднего АД и возвращение его к исходному уровню ($74,7 \pm 11,2$ мм рт. ст. через 18 ч, $77,3 \pm 11,2$ мм рт. ст. через 20 ч, $84,1 \pm 10,8$ мм рт. ст. через 22 ч и $86,9 \pm 8,9$ мм рт. ст. через 24 ч после введения препарата). Таким образом, за сутки среднее АД проходило фазу спада с минимумом через 4 ч после введения РКС, плавного незначительного нарастания в последующие 6 ч, дальнейшего спада с минимумом через 16 ч после введения РКС и возвращения к исходному уровню. Через сутки после введения контраста среднее АД достоверно не отличалось от исходного уровня.

У 38 детей был измерен уровень вазоконстрикторного пептида эндотелина в крови до и после введения РКС. За исключением одного выпадающего значения, уровень эндотелина после введения контраста достоверно повышался ($0,265 \pm 0,06$ и $0,290 \pm 0,08$ пг/мл, соответственно; $p < 0,04$). Как и для других исследуемых показателей, различий между группами обнаружено не было.

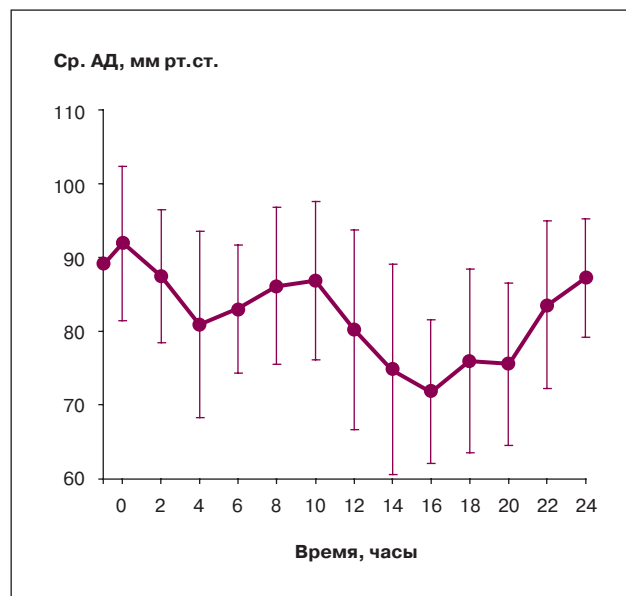
В связи с относительной лабильностью АД, его взаимосвязи с уровнем эндотелина установлено не было.

Анализ полученного профиля АД позволяет предположить, что нарушение почечной перфузии, связанное, в том числе, со снижением системного АД в первые часы после введения контраста, вызывало активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, о чем косвенно свидетельствуют повышение уровня эндотелина в крови и снижение фракционной экскреции натрия. Постепенный возврат АД к исходным значениям связан, в таком случае, с развивающейся вазоконстрикцией. Возможно, синтез эндотелина — компенсаторное явление в ответ на первоначальное снижение АД [13]. Второй спад АД, вероятнее всего, объясняется суточными колебаниями — поскольку исследование всем детям проводилось утром, точка минимальных значений давления приходится на период 2–4 ч ночи, что соответствует нормальным суточным ритмам. К утреннему времени АД возвращалось к первоначальным значениям.

Исследование параметров гемостаза. Ни у кого из обследованных нами больных не наблюдалось каких-либо геморрагических или тромботических осложнений, однако изучение показателей коагулограммы в нашем исследовании позволило выявить уже описанную ранее тенденцию к гипокоагуляции, развивающейся после введения РКС [14, 15].

Через 120 мин после введения РКС мы наблюдали снижение протромбиновой активности со $100,4 \pm 16,8$ до $89,5 \pm 20,3\%$ ($p < 0,001$), увеличение протромбинового времени с $10,52 \pm 1,3$ до $11,0 \pm 1,9$ сек ($p < 0,005$), активированного частичного тромбопластинного времени с $29,9 \pm 4,3$ до $49,5 \pm 32,5$ сек ($p < 0,002$),

Рис. Изменение среднего артериального давления (ср. АД) в течение суток после введения рентгеноконтрастного средства ($n = 60$)



тромбинового времени с $17,2 \pm 3,5$ до $40,3 \pm 37,7$ сек ($p < 0,001$). Не было обнаружено достоверных различий в уровне фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов.

Полученные данные подтверждают клиническую безопасность неионных низко- и изоосмолярных рентгеноконтрастных средств при их использовании у детей с нефропатиями и с отсутствием выраженного снижения почечных функций. Ни в одном случае нами не наблюдалось развития почечной недостаточности или контраст-индуцированной нефропатии, при которой уровень сывороточного креатинина должен повыситься не менее, чем на 25%. Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений в кислотно-основном и электролитном составе плазмы. Однако, наблюдавшееся снижение фракционной экскреции натрия следует рассматривать как фактор, отображающий потенциальную роль преренальных факторов в генезе почечных нарушений, способных привести к контраст-индуцированной нефропатии. Вероятнее всего, усиление реабсорбции натрия в данном случае происходит в ответ на снижение почечной перфузии и последующей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, однако продемонстрировать развитие гиповолемии простым способом нам не удалось.

Как и предполагалось, введение РКС сопровождалось повышением уровня эндотелина в сыворотке крови. В определенной степени его вазоконстрикторный эффект может служить фактором развития нефропатии. Вместе с тем, повышение эндотелина, так же как и повышение реабсорбции натрия, могут быть компенсаторным ответом на гипоперфузию почек и гипотензию, продемонстрированную нами.

Изучение скорости клубочковой фильтрации на фоне введения РКС у детей показало, что, несмотря на отсутствие достоверности различий, снижение этого показателя



возможно преимущественно у детей с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Это полностью согласуется с представлением о повышенном риске развития контраст-индуцированной нефропатии у лиц с хронической болезнью почек. Данная группа пациентов должна выделяться на этапе планирования визуализационных исследований и следует стараться найти альтернативные варианты диагностики, не связанные с внутривенным введением РКС.

В отличие от показателя скорости клубочковой фильтрации, не имевшего достоверных различий до и после экскреторной урографии, нам удалось выявить достоверное повышение сывороточного уровня цистатина С, отражающего фильтрационную функцию почек. Этот показатель не зависит от возраста, роста, мышечной массы больных, что позволяет рассматривать цистатин С как более достоверный критерий выявления ренальной дисфункции, возможной при введении РКС детям с нефропатиями [10].

Исследование параметров гемостаза подтвердило известный факт развития гипокоагуляции на фоне введения неионных РКС [14, 15], что отобразилось в удлинении тромбинового, протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, снижении протромбинового индекса. У обследованных нами больных геморрагических осложнений отмечено не было, тем не менее, очевидно, что при принятии решения о рентгеноконтрастном исследовании следует исключить клинические и субклинические варианты гипокоагуляционных расстройств.

Таким образом, необходимы расширенные исследования метаболических воздействий рентгеноконтрастных средств для формирования рациональной превентивной стратегии в отношении развития контраст-индуцированной нефропатии. Требуется критический пересмотр существующих диагностических протоколов для минимизации потенциально небезопасных диагностических процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Вороненко О. А. и др. Рентгеноконтрастные методы исследования в детской нефрологии // *Лечащий Врач*. 2005. № 9. С. 15–21.
2. Цыгина Е. Н., Дворяковский И. В., Цыгин А. Н. Визуализационные исследования почек и мочевых путей в педиатрии // *Медицинская визуализация*. 2009. № 2. С. 123–130.
3. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики // *Нефрология и диализ*. 2006. № 1. С. 69–77.
4. Зеленов М. А. Оценка риска и предупреждение контраст-индуцированной нефропатии при рентгеноконтрастных исследованиях // *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2007. Т. 1, № 2. С. 80–84.
5. Кармазановский Г. Г. Воздействие рентгеновских контрастных веществ на функцию почек // *Медицинская визуализация*. 2003. № 2. С. 129–135.
6. Cohen M. D. Safe use of imaging contrast agents in children // *J Am Coll Radiol*. 2009. V. 6, № 8. P. 576–581.
7. Callahan M. J., Poznauskis L., Zurakowski D. et al. Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital — retrospective analysis of data in 12,494 patients // *Radiology*. 2009. V. 250, № 3. P. 674–681.
8. Schwartz G. J., Furth S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol*. 2007. V. 22. P. 1839–1848.
9. Vande J. Walle, Donckerwolcke R., Van Isselt J. et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms // *Lancet*. 1995. V. 346. P. 148–152.
10. Bokenkamp A., Domanetzki M., Zinck R. et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children // *Pediatr Nephrol*. 1998. V. 12, № 2. P. 125–129.
11. Heyman S. N., Rosenberger C., Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. V. 20. Suppl 1: i6–11.
12. Liss P., Hansell P., Carlsson P. O. et al. Iodinated contrast media decrease renomedullary blood flow. A possible cause of contrast media-induced nephropathy // *Adv Exp Med Biol*. 2009. V. 645. P. 213–218.
13. Hoffman A., Abassi Z. A., Brodsky S. et al. Mechanisms of big endothelin-1-induced diuresis and natriuresis: role of ET (B) receptors // *Hypertension*. 2000. V. 35. P. 732–739.
14. Shankar V. K., Handa A., Philips-Hughes J. et al. Thromboelastographic Changes Following Nonionic Contrast Medium Injection During Transfemoral Angiography in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease // *Cardiovascular and interventional radiology*. 2006. V. 29. P. 1046–1052.
15. Corot C., Cronos N., Sabattier V. In vitro comparison of the effects of contrast media on coagulation and platelet activation // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1996. V. 7. P. 602–608.