

Безопасность магнитно-резонансных контрастных исследований у пациентов с нарушением выделительной функции почек

М.О. Пятченков¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}, М.В. Захаров¹

¹ ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", кафедра нефрологии и эфферентной терапии, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Кафедра факультетской терапии, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия

³ ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия

Safety of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with renal function impairment

М.О. Pyatchenkov¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, M.V. Zakharov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification, 6 Ac. Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg University Department of Faculty therapy, 7/9 Universitetskaya emb., 199034, St. Petersburg, Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of propaedeutic of internal diseases, 6-8 Leo Tolstoy str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation

Ключевые слов: гадолиний-содержащие контрастные средства, магнитно-резонансные контрастные исследования, нефрогенный системный фиброз, почечная недостаточность.

Резюме

Хелатные соединения гадолиния широко используются в клинической практике в качестве контрастных средств с целью повышения качества визуализации во время проведения магнитно-резонансной томографии. Длительное время гадолиний-содержащие контрастные средства (ГСКС) ассоциировались с благоприятным профилем безопасности и часто служили альтернативой йодированным контрастам у пациентов дисфункцией почек. Последующие наблюдения показали, что применение данных средств у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, особенно у тех, кто получает лечение диализом, может привести к развитию нефрогенного системного фиброза (НСФ), потенциально смертельного фиброзирующего заболевания, поражающего кожу и внутренние органы. Введение надзорными организациями запретов на использование ГСКС у больных группы риска позволило снизить количество новых случаев НСФ, однако у многих пациентов пришлось отказаться от проведения диагностически необходимого магнитно-резонансного контрастного исследования, что могло негативно отразиться на точности диагностического процесса. Результаты проведенных за последнее десятилетие исследований свидетельствуют о том, что вероятность развития НСФ зависит не только от состояния выделительной функции почек, но и от химической структуры и свойств ГСКС, что позволяет разделить их на группы высокого и низкого риска. В настоящее время известно, что большинство ранее зарегистрированных случаев НСФ было связано с использованием старых линейных ГСКС (гадопентетат димеглюмин, гадоди-

Адрес для переписки: Пятченков Михаил Олегович

e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail O. Pyatchenkov

e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

амид и гадоверсетамид). В то же время более стабильные макроциклические ГСКС (гадобутрол, гадотероная кислота, гадотеридол) могут безопасно применяться у лиц с острым повреждением почек (ОПП), хронической болезнью почек (ХБП) как на додиализных стадиях, так и на фоне заместительной почечной терапии. Изменения также претерпела стратегия профилактики НСФ. Допускается, что в случаях, когда в диагностическом центре используются только ГСКС низкого риска НСФ, скрининг функции почек с использованием опросников или определения скорости клубочковой фильтрации может быть необязательным.

Несмотря на смену концепции безопасности ГСКС, все еще имеют место случаи необоснованных отказов в проведении магнитно-резонансных контрастных исследований больным с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек. Целью настоящего обзора является повышение осведомленности нефрологов, рентгенологов и врачей других специальностей относительно основных аспектов использования ГСКС у пациентов группы риска развития НСФ. В статье обобщены основные положения рекомендаций ведущих мировых профильных обществ, а также результаты наиболее репрезентативных исследований и систематических обзоров.

Abstract

Gadolinium-chelated compounds have been widely used in clinical practice as contrast agents to improve magnetic resonance imaging quality. Gadolinium-based contrast agents (GBCA) had long been associated with the favorable safety profile being used as an alternative to an iodinated contrast agent in patients with renal dysfunction. Follow-up observations showed that the use of these agents in patients with severe renal excretory dysfunction, especially those receiving dialysis treatment, could result in the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF), which is known to be a fatal fibrosing disease affecting the skin and internal organs. Injunction on the use of GBCA for the risk group patients introduced by supervisory authorities allowed for decreasing the number of new NSF cases; at the same time, they had to refuse to carry out diagnostic magnetic resonance tomography in some patients, which could adversely affect diagnostic accuracy. The findings of the studies performed in the past decade show that the probability of NSF development depends not only on the kidney excretory function state but also on the chemical structure and characteristics of GBCA, which allows divide them into high and low-risk groups. At present, it is a well-known fact that most NSF cases reported previously were associated with the use of old linear GBCA (gadopentetate dimeglumine, gadodiamide and gadoversetamide). At the same time, more stable macrocyclic GBCA (gadobutrol, gadoteric acid, gadoteridol) could be safely used in individuals with acute renal injury, advanced chronic kidney disease and on dialysis. The strategy of NSF prophylaxis also changed. It is assumed that in the cases when only low-risk GBCA are used, kidney function screening using questionnaires or glomerular filtration rate test may be optional.

Despite the changes in the safety concept concerning GBCA, there are still cases of unwarranted refusals to undergo contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with severe kidney excretory function impairment. The goal of the present review is to raise awareness among nephrologists, radiologists and other medical specialists concerning the main aspects of using GBCA in patients at risk of developing NSF. The paper summarizes the main recommendations of the leading relevant international societies, as well as the results of the most representative studies and systematic reviews.

Key words: gadolinium-based contrast agents; contrast-enhanced magnetic resonance imaging; nephrogenic systemic fibrosis; kidney failure

Введение

ГСКС являются наиболее часто используемыми внутривенными агентами, применяемыми с целью повышения качества и информативности магнитно-резонансных (МР) исследований. С момента одобрения к клиническому использованию гадопентетата dimeглюмина (Магневист) Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в 1988 году количество ежегодно выполняемых МР-контрастных исследований непрерывно растет, позволяя расширить диапазон получаемой диагностической информации,

которая, в большинстве случаев, предопределяет последующую тактику ведения пациента. По предварительным подсчетам ГСКС используются при каждом третьем МР-исследовании, а общемировое количество проведенных за последние 30 лет процедур достигает почти полумиллиарда [1].

Внутривенное введение ГСКС в клинически одобренных дозах хорошо переносится большинством пациентов и ассоциируется с благоприятным профилем безопасности с очень низкими показателями острых и отсроченных побочных реакций. Использование ГСКС у лиц с тяжелыми нефропатиями длительное время считалось альтернативой

рентгеноконтрастным исследованиям. Однако в 2006 году в двух исследованиях случай-контроль была выявлена взаимосвязь между применением ГСКС и НСФ [2, 3], в связи с чем, в 2007 году FDA выпустило предупреждение о запрете использования ГСКС у пациентов с ОПП и ХБП при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин, а также у больных, получающих диализ [4]. В последующем было установлено, что большинство документированных случаев НСФ произошли у пациентов, которые получали линейные неионные или старые линейные ионные ГСКС, причем нередко в случае повторных введений и/или превышения рекомендованных производителем доз. На основании этого FDA в 2010 году обновили свои рекомендации, уточнив, что три агента (гадопентетат димеглюмин, гадолиамид и гадоверсетамид) противопоказаны у больных группы риска, а более новые линейные ионные и макроциклические ГСКС могут быть использованы с особой осторожностью при наличии абсолютных показаний [5]. Последующее сокращение вновь выявленных случаев НСФ можно считать следствием повышенной информированности специалистов относительно особенностей применения разных классов ГСКС у больных с нарушениями выделительной функции почек, строгого соблюдения рекомендованной дозы и кратности введения, а также тщательного скрининга лиц группы риска. Тем не менее, несмотря на благоприятный профиль безопасности новых ГСКС, некоторые нефрологи и рентгенологи продолжают препятствовать их использованию у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, необоснованно опасаясь развития НСФ, что может значительно снизить качество визуализации, объем диагностической информации и негативно сказаться на их прогнозе. Дополнительную актуальность данной проблеме придает неуклонно возрастающее во всем мире количество больных с различными нефропатиями [6]. В настоящем обзоре мы постарались обобщить основные положения, касающиеся нефрологического профиля безопасности наиболее часто используемых в клинической практике ГСКС и рисках развития НСФ у лиц с нарушениями выделительной функции почек. Основными информационными источниками стали: Руководство по контрастным средствам Американской коллегии радиологов (ACR) 2020 г. [7], заключение Европейского агентства лекарственных средств (EMA) по использованию ГСКС [8], рекомендации по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018 года [9], руководство по клинической практике Канадской ассоциации радиологов 2019 года: Контрастные вещества на основе гадолиния при заболеваниях почек [10], а также результаты наиболее репрезентативных комплексных обзоров, метаанализов и других исследований [11, 12, 13].

Общие сведения о ГСКС и нежелательных побочных реакций, возникающих при их применении

Гадолиний открыт в 1880 году швейцарским химиком Жан-Шарлем Галиссаром де Мариньяком и первоначально назван α -иттрием. Позже он был переименован в честь финского химика Иоганна Гадолина, который в 1794 году впервые обнаружил его в составе горного минерала. Гадолиний – лантаноид, относящийся к группе редкоземельных металлов. Название группы обусловлено тем, что эти элементы встречаются редко и дают тугоплавкие, нерастворимые в воде окислы, по старинной терминологии – «земли» [14].

Гадолиний применяется в составе контрастных средств для МР-исследований, благодаря его превосходным парамагнитным свойствам и обусловленной этим способностью менять время релаксации протонов водорода в молекулах воды, тем самым обеспечивая хорошее контрастирование при визуализации мягких тканей. Связывание гадолиния с хелатирующим лигандом устраняет его исходную высокую токсичность в биологических системах, улучшая профиль безопасности при парентеральном введении, не влияя при этом на качество контрастирования. В зависимости от молекулярной структуры ГСКС классифицируются на линейные и макроциклические, каждая из которых могут быть ионными и не-ионными. Структура и заряд молекулы влияют на их внутриклеточную стабильность и способность к тканевому поглощению. Макроциклические ионные ГСКС имеют более низкие константы диссоциации и образуют высокостабильные комплексы, обладающие лучшей термодинамической и кинетической устойчивостью по сравнению с линейными неионными ГСКС, а, следовательно, являются более безопасными для человека [1, 15].

Большинство используемых в настоящее время ГСКС являются неспецифическими внеклеточными контрастными веществами, которые, как и контрастные средства на основе йода, выводятся из организма преимущественно почками. Динатрия гадокетата (Примовист) и гадобенат димеглюмин (Мультихэнс) могут также поглощаться гепатоцитами и выводиться в желчные протоки, проявляя тем самым двойной почечно-билиарный путь элиминации. Связывание ГСКС с белками плазмы потенциально усиливает интенсивность сигнала за счет уменьшения времени T1 релаксации протонов воды до 4 часов после введения препарата. Вместе с тем степень конъюгации с альбумином большинства используемых в настоящее время ГСКС не превышает 10%. Гадофосвесет тринатрия (Вазовист) является единственным ГСКС, степень связывания с альбумином которого превышает 80%. Однако производство данного препарата было прекращено в 2011 году [14]. В таблице 1 представлены данные об основных хи-

Таблица 1 | Table 1

Основные свойства ГСКС и ориентировочное количество случаев НСФ, зарегистрированных при их использовании
Адаптировано из McDonald R.J. и соавт [1], Schieda N. и соавт. [28]

The main properties of gadolinium-based contrast agents and approximate number of associated cases of nephrogenic systemic fibrosis
Adapted from McDonald R.J. et al [1], Schieda N. et al. [28]

| ГСКС | Структура | Стабильность (log K _{eq}) | Предполагаемое глобальное количество случаев применения, млн | Количество одноагентных случаев НСФ ¹ | Количество «смешанных» случаев НСФ ² | Путь выведения | Связывание с белками плазмы | Доза, элиминирующаяся в течение 24 ч, % |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--|--|---|--------------------------------|-----------------------------|---|
| Гадодиамид (Омнискан) | линейная неионная | 16,9 | 47 | 438 | 90 | почечный | нет | 95,4±5,5 |
| Гадопентетовая кислота (Магневист) | линейная ионная | 22,5 | 95 | 135 | 276 | почечный | нет | 91±13 |
| Гадоверсетамид (Оптимарк) | линейная неионная | 16,6 | 0,8 | 7 | 11 | почечный | нет | нет данных |
| Гадобенат димеглюмин (Мультихэнс) | линейная ионная | 22,6 | 30 | 0 | 32 | 96% почечный 4% печеночный | да | 80-98 |
| Динатрия гадоксетат (Примовист) | линейная ионная | 23,5 | 4,3 | 0 | 0 | 50% почечный 50% печеночный | да | Оставшаяся доза не подлежит детекции |
| Гадотеридол (Прохэнс) | макроциклическая неионная | 23,8 | 22 | 1 или 2 | 37 | почечный | нет | 94,4±4,8 |
| Гадотероная кислота (Дотарем) | макроциклическая ионная | 25,8 | 65 | 0 или 1 | 7 | почечный | нет | 72,9±17,0 (Ж) 84,4±9,7 (М) |
| Гадобутрол (Гадовист) | макроциклическая неионная | 21,8 | 5,7 | 3 | 8 | почечный | нет | >90 |

Примечания:

1 – случаи, когда пациент ранее никогда не подвергался воздействию более чем одного ГСКС.

2 – случаи, когда ранее были введены несколько ГСКС и невозможно с уверенностью определить, какой именно агент вызвал НСФ.

мических и фармакологических свойствах ГСКС, а также ориентировочное количество зарегистрированных при их использовании случаев НСФ.

При отсутствии нарушений функции почек до 90% используемой дозы ГСКС в течение 24 часов выделяется с мочой. В то же время снижение СКФ может в значительной степени увеличивать время циркуляции и концентрацию ГСКС в плазме крови. Это не может не влиять на биораспределение данной группы веществ в организме и, следовательно, имеет решающее значение в отношении рисков развития осложнений при проведении МР-контрастных исследований [1, 15].

Обнаружение следов гадолиния в различных тканях в течение длительного времени после введения ГСКС предполагает наличие одного или нескольких потенциально биоконвертируемых его депо в организме. Некоторое количество гадолиния с помощью современных методик можно обнаружить в тканях головного мозга, печени, костях и некоторых других органах даже у лиц с нормальной функцией почек, однако клиническое значение этого явления

в настоящее время остается до конца не изученным [16, 17].

Нежелательные побочные реакции при введении любых контрастных средств, в том числе гадолиний-содержащих, принято разделять на острые и отсроченные (поздние и очень поздние), а в зависимости от характера клинических проявлений на внепочечные (общие) и почечные (нефротоксические эффекты). Большинство известных токсичных свойств гадолиния связаны с двумя его свойствами:

- нерастворимостью при физиологических значениях рН крови, приводящей к очень медленной системной экскреции,
- ионным радиусом, по величине очень близким к кальцию, что позволяет гадолинию конкурировать с ним в биологических системах.

Гадолиний является хорошо известным блокатором кальциевых каналов и, следовательно, может ингибировать такие физиологические процессы, как сокращение гладкой, скелетной и сердечной мускулатуры, передачу нервных импульсов и свертывание крови. В ряде экспериментальных исследований

Таблица 2 | Table 2

Нежелательные побочные реакции при использовании ГСКС
Адаптировано из рекомендаций по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии 2018 года [9]

Adverse reactions to gadolinium-based contrast agents
 Adapted from ESUR guidelines on contrast agents: 2018 [9]

| Вид реакции | Аллергоподобные/гиперчувствительные | Хемотоксические |
|-------------|--|--|
| Легкие | <ul style="list-style-type: none"> • Легкая кожная сыпь (крапивница) • Легкий кожный зуд • Эритема | <ul style="list-style-type: none"> • Тошнота/легкая рвота • Ощущение тепла или озноба • Беспокойство • Вазо-вагальные реакции, проходящие самостоятельно |
| Умеренные | <ul style="list-style-type: none"> • Выраженная кожная сыпь (крапивница) • Умеренный бронхоспазм • Отек лица/гортани • Рвота | <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая рвота • Вазо-вагальные приступы |
| Тяжелые | <ul style="list-style-type: none"> • Гипотензивный шок • Остановка дыхания • Остановка сердечной деятельности | <ul style="list-style-type: none"> • Аритмии • Судороги |

in vitro и на животных моделях показана возможность гадолиния подавлять активность некоторых ферментов, действовать как агонист кальций-чувствительных рецепторов, повышать экспрессию некоторых цитокинов, ингибировать клеточное дыхание и активировать окислительный стресс [15, 18]. При этом мало что известно об уровнях гадолиния, необходимых для индуцирования структурных изменений тканей и достижения клинически значимых эффектов у человека.

ГСКС в целом считаются хорошо переносимыми большинством пациентов при соблюдении рекомендованных доз и кратности введения. Встречаемость осложнений при использовании ГСКС значительно ниже, чем для йодированных контрастных средств. Так, например, немедленные реакции гиперчувствительности в форме зуда, крапивницы или анафилактического шока развиваются в среднем в 0,079-0,096% случаев [14, 19, 20]. Другие наиболее часто регистрируемые острые нежелательные побочные реакции при использовании ГСКС и факторы риска их развития приведены в таблицах 2 и 3.

Поздняя побочная реакция на рентген-контрастное, гадолиниевое или ультразвуковое контрастное средство – это реакция, возникающая позднее первого часа и до одной недели после введения контрастного агента. Обычно встречаются кожные проявления в виде пятнисто-папулезной сыпи, эритемы, отека и зуда кожи, схожие с реакциями на другие лекарственные средства. Тяжесть подобных симптомов варьирует от мягкой до умеренной степени и, как правило, они проходят самостоятельно. Нередко предъявляемые после диагностического исследования пациентами жалобы на тошноту, рвоту, головную боль, боли в мышцах и лихорадку далеко не всегда могут быть связаны с воздействием именно контрастных средств. Несмотря на то, что риск развития постконтрастного острого повреждения почек очень низок при использовании ГСКС в рекоменду-

Таблица 3 | Table 3

Факторы риска развития острых побочных реакций при использовании ГСКС
Адаптировано из рекомендаций по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии 2018 года [9]

Risk factors for acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents
 Adapted from ESUR guidelines on contrast agents: 2018 [9]

| Связанные с пациентами | Связанные с контрастными средствами |
|---|---|
| Наличие в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> • Предыдущих острых реакций (умеренной или средней тяжести) на ГСКС • Лабильное течение бронхиальной астмы • Атопия, требующая медикаментозного лечения | <ul style="list-style-type: none"> • Риск развития побочных реакций не связан с осмоляльностью ГСКС • Частота острых побочных реакций не зависит от типа ГСКС |

емых производителем дозах, они считаются более нефротоксичными, чем контрастные вещества на основе йода при эквивалентной дозе рентгеновского излучения. ГСКС не разрешены к применению при рентгенографических исследованиях, особенно у больных со СКФ <60 мл/мин /1,73 м² [9].

К очень позднему побочным неблагоприятным реакциям относят состояния, которые развиваются более чем через неделю после введения контрастных средств. В настоящее время эта группа включает два патологических состояния: НСФ для ГСКС и тиреотоксикоз для йодированных контрастных препаратов.

Нефрогенный системный фиброз

В 1996 году были опубликованы первые данные о том, что ГСКС, в отличие от йодсодержащих, не нефротоксичны [21]. После этого у пациентов со сниженной экскреторной функцией почек стали постепенно отказываться от применения йодсодер-



Рис. 1. Кожные проявления нефрогенного системного фиброза
Воспроизведено с разрешения Ting W. [23]

Fig. 1. Cutaneous manifestations of nephrogenic systemic fibrosis
Reprinted with permission from Ting W. [23]

жащих и все шире использовать ГСКС. Параллельно с этим появились сообщения об обнаружении кожных изменений, не соответствовавших ни одному из известных дерматологических заболеваний у пациентов после МР-контрастных исследований. Впервые этот синдром был описан S. Cowper и соавт. в 2000 году у 15 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которые получали лечение диализом [22]. Следует отметить, что авторы не связывали заболевание с применением гадолиния. Это было сделано несколько лет спустя в 2006 году группой нефрологов во главе с T. Grobner и P. Marckmann [2, 3].

НСФ встречается исключительно у лиц с нарушением выделительной функции почек. Симптомы и течение НСФ являются очень вариабельными. У одних пациентов отмечаются косметические поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки (рисунок 1). В более тяжелых случаях развиваются контрактуры суставов, поражения пищевода, сердца, печени, легких, ограничивающие мобильность и трудоспособность пациентов.

Время появления симптомов НСФ у подавляющего большинства пациентов варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, а в редких случаях

первые признаки заболевания могут проявиться спустя годы после последнего введения ГСКС. Наиболее характерными гистологическими признаками НСФ считают дермальную гиперклеточность и повышенную экспрессию CD34, который считается маркером фиброцитов – циркулирующих клеток костного мозга, способных дифференцироваться в α -гладкомышечные актин-экспрессирующие мелофибробласты, депонирующие внеклеточный матрикс. Учитывая такую гетерогенность, ESUR для диагностики данного заболевания рекомендует использовать клинические и гистологические критерии Йельского регистра НСФ [24]:

Клинические данные (большие критерии):

- Узорчатая эритема
- Контрактуры суставов
- Изменения кожи по типу «бульжной мостовой»
- Выраженное уплотнение кожи/изменения кожи по типу «апельсиновой корки»

Клинические данные (малые критерии):

- Сморщивание/линейная исчерченность кожи
- Поверхностные бляшки/пятна
- Кожные папулы
- Склеральные бляшки (в возрасте 45 лет и старше)

Гистологические находки:

- Гиперклеточность дермы (+1 балл)
- CD34+–клетки с люминисценцией по типу «грамвайных путей» (оценка +1 балл)
- Толстые и тонкие коллагеновые пучки (+1 балл)
- Сохраненные эластичные волокна (оценка -1 балл при отсутствии)
- Вовлечение перегородки (+1 балл)
- Костная метаплазия (+3 балла)

Если при подсчете по таблицам 4 и 5 сумма баллов получается 4 или выше диагноз НСФ считается подтвержденным. Мы полагаем, что знакомство с этим диагностическим алгоритмом может быть полезным практикующим врачам, так как в Российской Федерации случаи развития НСФ на фоне применения ГСКС не описаны.

Патогенез НСФ в настоящее время остается до конца не изученным. В основе одной из концепций лежит феномен трансметаллирования (ферментативной реакции, при которой происходит перенос лиганда от одного металла к другому) с эндогенными ионами в условиях повышенной биодоступности ГСКС. Нередко выявляемый у больных с почечной недостаточностью ацидоз может способствовать более свободной диссоциации ионов гадолиния из ГСКС [25]. Способность циркулирующих фиброцитов секретировать различные соединительнотканые белки, матриксные металлопротеиназы, цитокины и хемокины, вызывая фиброзное ремоделирование различных тканей, также делает их по-

Таблица 4 | Table 4

Оценка клинических критериев.
Адаптировано из Girardi M. и соавт. [24]
Evaluation of clinical score.
Adapted from Girardi M. et al. [24]

| Баллы | Критерии | Клиническая интерпретация |
|-------|----------------------------------|---------------------------|
| 4 | >1 большого критерия | Высоко специфично для НСФ |
| 3 | 1 большой критерий | Специфично для НСФ |
| 2 | >1 малого критерия | НСФ вероятен |
| 1 | 1 или отсутствие малых критериев | Нехарактерно для НСФ |
| 0 | Диагностика другого состояния | НСФ исключен |

Таблица 5 | Table 5

Оценка гистологических критериев.
Адаптировано из Girardi M. и соавт. [24]
Evaluation of histopathological score.
Adapted from Girardi M. et al. [24]

| Балл | Гистологическая интерпретация |
|------|-------------------------------|
| 4 | Высоко специфично для НСФ |
| 3 | Специфично для НСФ |
| 2 | НСФ вероятен |
| 1 | Нехарактерно для НСФ |
| 0 | НСФ исключен |

тенциальной мишенью патогенеза НСФ. Другими исследователями показана возможность ГСКС непосредственно стимулировать экспрессию генов и продукцию многочисленных цитокинов и факторов роста нормальными моноцитами периферической крови человека, что, в свою очередь, может приводить к активации фибробластов и развитию фиброза тканей при НСФ [18, 26].

Специфических методов лечения НСФ к настоящему времени не разработано, поэтому профилактический подход является основным. В ряде случаев сообщается о полном или частичном разрешении симптомов на фоне восстановления выделительной функции почек. В литературе описаны случаи улучшения течения заболевания на фоне беременности, применения тиосульфата натрия, иматиниба, тамоксифена, рапамицина и экстракорпорального фотофереза [5, 11, 27].

Взаимосвязь НСФ с типом используемого ГСКС

Данные, полученные T. Grobner и P. Marckmann, поставили под сомнение теорию о безопасности ГСКС, которые почти 20 лет широко применялись у пациентов с нарушением функции почек, в том числе как альтернатива рентгенконтрастным средствам на основе йода. Результаты последующих работ также подтвердили эту ассоциацию. По дан-

ным пяти исследований случай-контроль относительный риск развития НСФ при использовании ГСКС в среднем составил 32,1 (95% доверительный интервал, 17,6-46,8; $p=0,004$), на основании чего FDA, ЕМА и ряд других контролирующих и научных обществ в 2007 году рекомендовали запретить применение ГСКС у больных с ОПП и ХБП 4-5А стадий (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), в том числе находящихся на диализе [5]. В 2010 году ЕМА и FDA предложили стратификацию риска НСФ в зависимости от типа используемого ГСКС, разделив их, таким образом, на 3 класса (таблицы 6, 7). В том же году FDA в своих обновленных рекомендациях запретило применение трех препаратов I группы (гадопентетат димеглюмин, гадодиамид и гадоверсетамид) у пациентов с ОПП и ХБП С4-5А, так как почти все ранее подтвержденные случаи НСФ были связаны с использованием именно этих ГСКС. Современные классификации ГСКС по риску развития НСФ, предложенные ACR и ESUR, несколько отличаются. Гадобутрол (Гадовист), гадотеровая кислота (Дотарем), гадотеридол (Прохэнс) по мнению как европейского, так и североамериканского обществ, обладают наилучшим профилем безопасности и предпочтительны к применению у больных с риском развития НСФ. ESUR не дает четких рекомендаций по использованию гадобената димеглюмина (Мультихэнс) и динатрия гадокетата (Примовист) у пациентов с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, относя их к категории средств промежуточного риска. Учитывая ограниченные данные в отношении безопасности ГСКС с печеночно-почечным путем выведения, ACR поддерживает позицию ESUR относительно промежуточного риска динатрия гадокетата (Примовист), но гадобенат димеглюмин (Мультихэнс) относит к категории ГСКС, разрешенных к применению у пациентов с ОПП и ХБП С4-5А. В связи с отсутствием за последние несколько лет подтвержденных случаев НСФ при использовании динатрия гадокетата (Примовист) канадское общество рентгенологов в своих клинических рекомендациях 2019 года относит данное ГСКС к категории средств низкого риска НСФ. Учитывая географическую близость к Европе и отсутствие собственных данных о встречаемости НСФ в российской популяции, по нашему мнению, целесообразно придерживаться классификации ESUR, допуская, что гадобената димеглюмина (Мультихэнс) и динатрия гадокетата (Примовист) могут также безопасно применяться у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, как и гадобутрол (Гадовист), гадотеровая кислота (Дотарем), гадотеридол (Прохэнс).

Возможные меры профилактики НСФ

Понимание основных механизмов развития НСФ позволило со временем выделить два основных на-

Таблица 6 | Table 6

Классификация ГСКС по риску развития НСФ (ACR, 2020 год)
Адаптировано из Abu-Alfa A.K. [5]
 ACR classification of gadolinium-based contrast agents relative to risk for NSF
Adapted from Abu-Alfa A.K. [5]

| Группы на основе риска развития НСФ | ГСКС | Хелатная структура | Примечания |
|--|--------------------------------------|---------------------------|--|
| Группа I: средства, ассоциированные с наибольшим числом случаев НСФ | Гадодиамид (Омнискан) | линейная неионная | <ul style="list-style-type: none"> Противопоказан при ХБП 4-5Д стадии и ОПП в/в использование приостановлено ЕМА в 2017 г. |
| | Гадопентетата димеглюмин (Магневист) | линейная ионная | <ul style="list-style-type: none"> Противопоказан при ХБП 4-5Д стадии и ОПП в/в использование приостановлено ЕМА в 2017 г. |
| | Гадоверсетамид (Оптимарк) | линейная неионная | <ul style="list-style-type: none"> Противопоказан при ХБП 4-5Д стадии и ОПП в/в использование приостановлено ЕМА в 2017 г. торговое разрешение в странах Европейского Союза отозвано производителем в 2017 г. |
| Группа II: средства, ассоциированные с немногочисленными случаями НСФ, связанные с использованием определенного ГСКС | Гадобенат димеглюмин (Мультихэнс) | линейная ионная | <ul style="list-style-type: none"> Ограничено ЕМА визуализацией гепатобилиарной системы в 2017 г. отнесено ЕМА/ESUR к категории средств среднего или промежуточного риска |
| | Гадотерата меглюмин (Дотарем) | макроциклическая ионная | |
| | Гадотеридол (Прохэнс) | макроциклическая неионная | |
| | Гадобутрол (Гадавист) | макроциклическая неионная | |
| Группа III: средства, для которых данные о риске НСФ остаются ограниченными, но относительно которых сообщено о нескольких случаях НСФ, связанных с использованием определенного ГСКС | Динатрия гадоксетат (Примовист) | линейная ионная | <ul style="list-style-type: none"> Ограничено ЕМА визуализацией гепатобилиарной системы в 2017 г. |

Примечания: ГСКС – гадолиний-содержащее контрастное средство; НСФ – нефрогенный системный фиброз; ACR – American College of Radiology (Американская коллегия рентгенологии); ЕМА – European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство); ESUR – European Society of Urogenital Radiology (Европейское общество урогенитальной радиологии).

Таблица 7 | Table 7

Классификация ГСКС на основе риска развития НСФ (ESUR, 2018 год)
Адаптировано из рекомендаций по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии 2018 года [9]
 ESUR classification of gadolinium-based contrast agents relative to risk for NSF
Adapted from ESUR guidelines on contrast agents: 2018 [9]

| Высокий риск НСФ | Промежуточный риск НСФ | Низкий риск НСФ |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Гадоверсетамид (Оптимарк) Гадодиамид (Омнискан) Гадопентетовая кислота (Магневист) | <ul style="list-style-type: none"> Гадобенат димеглюмин (Мультихэнс) Динатрия гадоксетат (Примовист) | <ul style="list-style-type: none"> Гадобутрол (Гадавист) Гадотеровая кислота (Дотарем) Гадотеридол (Прохэнс) |

Примечания: ESUR – European Society of Urogenital Radiology (Европейское общество урогенитальной радиологии).

правления стратегии его профилактики. Первое было направлено на идентификацию пациентов группы риска, второе – на управление рисками уже непосредственно после введения ГСКС. Данный профилактический подход за последнее десятилетие претерпел некоторые изменения. Факт развития НСФ исключительно у пациентов с почечной недостаточностью долгое время требовал от практикующих специалистов скрининга нарушений выделительной функции почек среди всех лиц, направляемых на МР-контрастное исследование. Учитывая, что подавляющее большинство подоб-

ных диагностических процедур выполняется в амбулаторных условиях, один их подходов был основан на использовании различных опросников об осведомленности пациентов о наличии у них почечной дисфункции. Наиболее широкое клиническое применение получил вариант, предложенный P. Choyske и соавт. (таблица 8) [29]. Несмотря на невысокую специфичность в 44-74%, отрицательный ответ на все 6 вопросов анкеты позволяет практически полностью исключить вероятность снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [30, 31]. Несомненно, многие другие факторы, такие как прием нестероидных

Таблица 8 | Table 8

Скрининговый опросник для амбулаторных пациентов, направляемых на МР-контрастные исследования, используемый с целью выявления лиц с патологией почек
Адаптировано из Choyke P.L. и соавт. [29]

Screening questionnaire to be administered to the outpatient population to identify renal disease at time of contrast-enhanced magnetic resonance imaging scheduling
Adapted from Choyke P.L. et al. [29]

| | | |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Вам когда-нибудь говорили, что у вас есть проблемы с почками? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |
| Вам когда-нибудь говорили, что у вас есть белок в моче? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |
| У вас есть повышенное артериальное давление? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |
| У вас есть диабет? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |
| У вас есть подагра? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |
| Вам когда-нибудь делали операции на почке? | <input type="radio"/> да | <input type="radio"/> нет |

противовоспалительных средств, некоторых антибактериальных препаратов, инфекция мочевыводящих путей, наличие сопутствующей множественной миеломы или системной красной волчанки также могут оказывать негативное влияние на функцию почек. Однако комитет ACR по лекарственным препаратам и контрастным средам не рекомендует регулярно проводить скрининг на наличие этих сопутствующих факторов риска, поскольку польза для безопасности пациентов от такого скрининга не установлена и считается низкой. Тем не менее, мы полагаем целесообразным дополнить список P. Choyke учетом возраста пациентов старше 60 лет [7].

В настоящее время необходимость рутинного скрининга ХБП у бессимптомных взрослых пациентов перед МР-контрастным исследованием считается спорной. Определение уровня креатинина с последующим расчетом СКФ, учитывая крайне низкий риск развития НСФ при использовании макроциклических ГСКС, связано со значительными финансовыми затратами и минимальной ожидаемой пользой, а кроме того, может не выявить лиц с ОПП. Больным, получающим лечение диализом, рекомендовано уточнять свой статус во время планирования и непосредственно перед проведением диагностического исследования. Для всех стационарных пациентов целесообразно определять уровень СКФ в течение двух дней до запланированного введения ГСКС. Кроме того, направляющему на исследование специалисту следует оценивать всех стационарных больных на наличие у них ОПП используя критерии KDIGO, так как только расчет СКФ у них имеет ограниченную диагностическую ценность [10].

В случае проведения МР-исследования ACR и ESUR предлагают использовать минимально необходимые дозы ГСКС для получения нужной диагностической информации. У пациентов не подверженных риску развития НСФ возможно введение

повторных доз любого класса ГСКС в течение короткого периода времени, если это считается клинически необходимым. Для пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ >30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемый ESUR интервал между введениями ГСКС должен составлять не менее 4 часов, в то время как у пациентов с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) необходимо сделать как минимум семидневный перерыв [7, 9, 10].

Известно, что за одну процедуру гемодиализа (ГД) эффективно удаляется более 70% ГСКС. Следовательно, проведение дополнительных ранних сеансов ГД сразу после введения ГСКС могло бы существенно снизить время циркуляции контрастного препарата и вероятность развития побочных реакции. Тем не менее, убедительные данные, подтверждающие, что такой подход снижает частоту возникновения НСФ, в настоящее время отсутствуют. У больных на перитонеальном диализе (ПД) по этим же причинам какие-либо изменения режима лечения или переход на временный ГД не рекомендованы и связаны с потенциальными осложнениями, неудобствами для пациента и дополнительными финансовыми затратами. Таким образом, у пациентов, уже находящихся на хроническом диализе, следует продолжить лечение после проведения МР-контрастного исследования. Очередная процедура ГД должна быть проведена в тот же день, предпочтительно в течение 2-3 часов после введения ГСКС [9, 10].

Современные исследования, подтверждающие безопасность применения ГСКС у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек

Значительные успехи в понимании того, что риск развития НСФ у больных с нарушениями выделительной функции почек варьирует в зависимости от типа используемого ГСКС, были достигнуты благодаря современным возможностям доказательной медицины. К настоящему времени детально проанализированы данные о характере побочных реакций после проведения МР-контрастных исследований, а также проведен углубленный анализ всех зарегистрированных случаев НСФ. Так, H. Michaely и соавт. в проспективном многоцентровом исследовании GRIP Study (Gadobutrol in Renally Impaired Patients) с декабря 2008 по январь 2015 года изучали безопасность применения макроциклического неионного ГСКС гадобутрола (Гадовист). В исследование были включены 903 пациента, в том числе 586 с умеренно выраженной ХБП (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и 284 с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), из которых 83 получали лечение диализом. В течение 24-месячного периода наблюдения ни у одного больного не было выявлено симптомов, характерных для НСФ. Несмотря на то, что 228 участников за год до включения в исследование и/или в течение двухлетнего периода наблюдения подвергались

введено других ГСКС, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что гадобутрол в дозах до 0,3 ммоль/кг может безопасно применяться у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек [13].

Опубликованный в конце 2019 года систематический обзор S. Woolen и соавт. также показал, что ГСКС низкого риска НСФ могут безопасно использоваться у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью. Авторы изучали данные когорты 4931 больных с ХБП 4-5 стадии, в том числе получающих лечение диализом, полученные из 16 исследований, проведенных в период с мая 2008 по апрель 2019 года. Верхняя граница доверительного интервала, предполагающего риск развития НСФ, составила 0,07%. Этот риск сопоставим с риском тяжелой аллергической реакции, вероятность развития которой в среднем оставляет 0,04% при использовании низкоосмолярного йодного контраста и 0,006-0,02% для ГСКС. Учитывая полученные данные, отказ от проведения МР-контрастного исследования с ГСКС низкого риска НСФ у больных с выраженными нарушениями выделительной функции почек может представлять гораздо более значимый потенциальный вред вследствие снижения качества визуализации и недостаточного объема диагностической информации [12].

Во многом основополагающим для современных рекомендаций стало исследование Н. Attari и соавт., в котором были детально проанализированы 639 случаев гистологически подтвержденного НСФ. Данные были аккумулированы из 173 статей, опубликованных в период с января 2000 по февраль 2019 года. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 51 ± 16 лет с равномерным распределением по полу и этнической принадлежности. Наиболее часто заболевание проявлялось в виде двигательных ограничений (71%), изолированные кожные симптомы были зарегистрированы у 29,2%, а поражение внутренних органов выявлено у 56% больных. Из 322 пациентов с данными о выделительной функции почек 278 (86,3%) получали диализ во время введения ГСКС. Среди оставшихся больных средняя СКФ составила $14,3 \pm 8$ мл/мин/1,73 м², из них только у троих было диагностировано ОПП со СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м². Большинство случаев заболевания (362 из 405) было ассоциировано с применением ГСКС высокого риска НСФ. Гадопентамид был причиной НСФ в 75,8%, гадопентетовая кислота – в 12,1%. О введении ГСКС низкого риска НСФ сообщалось в 23 случаях, но только в двух из них развитие заболевания было убедительно связано с использованием макроциклического контрастного препарата. Гиперфосфатемия, ацидоз, прием высоких доз препаратов эритропоэтина и бета-блокаторов, провоспалительные состояния также были определены, как возможные кофакторы, способствующие развитию НСФ. Предполагая

равное соотношение применяемых ГСКС высокого и низкого риска до и после введения ограничительных запретов FDA и ЕМА в 2007 году, Н. Attari и соавт. показали, что отношение количества подтвержденных случаев НСФ на один миллион введенных ГСКС составило 2,07 (95% доверительный интервал, 1,90-2,26) до 2008 года, в то время как аналогичный показатель после 2008 года оценивался как 0,028 (95% доверительный интервал, 0,012-0,060; $p < 0,001$). Таким образом, соблюдение строгих руководящих принципов, принятых ведущими рентгенологическими сообществами во всем мире, привело более чем к 70 кратному снижению заболеваемости НСФ [11].

В своем исследовании Н. Attari и соавт. обращают внимание на интересную находку. Было идентифицировано 14 случаев подтвержденного НСФ, развившихся без какого-либо предшествующего внутривенного введения ГСКС. В литературе также описаны случаи развития НСФ у пациентов с нормальной функцией почек [32]. Эти факты ставят вопрос о наличии других неуточненных к настоящему времени триггеров НСФ.

Стоит отметить, что ни одно из проведенных к настоящему времени исследований, изучавших взаимосвязь НСФ с применением ГСКС, не лишено недостатков. В большинстве описанных случаев больные с НСФ были полиморбидные и получали несколько инъекций различных ГСКС. Следовательно, вероятность развития одноагентного НСФ является чрезвычайно редкой. Кроме того, при ретроспективном анализе результатов применения различных ГСКС очень сложно учитывать рыночную долю того или иного препарата в различные периоды времени с учетом вводимых ограничительных запретов. Значительные проблемы также связаны с широкой вариабельностью временных сроков первых клинических проявлений НСФ, которые могут достигать нескольких лет, что создает существенные проблемы с проведением проспективных исследований. Нельзя не учитывать потенциальный конфликт интересов фирм-производителей ГСКС. Даже несмотря на все эти ограничения, научно обоснованный подход, воплотившийся в результатах проведенных клинических исследований, позволил сформулировать современную концепцию использования ГСКС у больных с почечной недостаточностью. Далее представлены основные обобщенные положения обновленных клинических рекомендаций ведущих рентгенологических сообществ по этой теме [7, 9, 10].

1. Пациенты с незначительными нарушениями выделительной функции почек (СКФ >60 мл/мин /1,73 м²)

- В настоящее время нет убедительных доказательств того, чтобы считать пациентов с легкой почечной недостаточностью (ХБП С1-2)

подверженными повышенному риску развития НСФ. Любые ГСКС могут быть безопасно использованы у этой категории лиц без особых мер предосторожности.

2. Пациенты с умеренно выраженными нарушениями выделительной функции почек (СКФ 30-60 мл/мин /1,73 м²)

- У пациентов с умеренно сниженной функцией почек любые ГСКС могут быть безопасно использованы без какого-либо существенного риска развития НСФ или потребности в информированном согласии. Случаи развития НСФ при умеренно выраженной ХБП являются чрезвычайно редкими.

3. Пациенты с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или требующие заместительной терапии функции почек

- Для пациентов с установленным резко выраженным снижением выделительной функции почек, в том числе для тех, кто находится на диализе, решение о необходимости проведения исследования принимается в индивидуальном порядке. Альтернативные диагностические методы (безконтрастная МРТ, КТ, УЗИ, биопсия, скинтиграфические исследования или др.) должны быть рассмотрены до выполнения МР-контрастного исследования. В тех случаях, когда проведение МРТ необходимо для надлежащей диагностики, контрастные средства низкого риска НСФ считаются предпочтительными. ГСКС высокого риска НСФ противопоказаны у этой категории больных.

4. Пациенты на диализе

- Если у пациента, получающего лечение диализом, требуется выполнение контрастного усиления, целесообразно предпочесть введение йодированного контраста и проведение КТ, а не МРТ, предполагая, что диагностический результат будет аналогичным. В случае, когда у пациента, который уже получает лечение ПД или ГД, необходимо проведение МР-контрастного исследования, рекомендуется использовать ГСКС группы низкого риска НСФ. ГСКС высокого риска НСФ у этой категории больных противопоказаны. Необходима координация времени введения ГСКС с сеансом диализа. Очередную процедуру ГД следует выполнить в день проведения МР-контрастного исследования, предпочтительно в течение 2-3 часов после введения ГСКС. Несмотря на то, что проведение дополнительных процедур ГД, переход от ПД к ГД или изменение модальности диализа ускоряют клиренс ГСКС, отсутствуют какие-либо убедительные доказательства, подтверждающие, что данные приемы могут снизить вероятность развития НСФ.

5. Пациенты с острым повреждением почек

- У пациентов с установленным или предполагаемым ОПП следует придерживаться той же тактики, что и у больных со СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Если введение ГСКС может быть отложено, это следует сделать до тех пор, пока функция почек не стабилизируется или улучшится в зависимости от исходной причины ОПП.

6. Скрининг функции почек перед введением ГСКС

- Учитывая, что в ряде диагностических центров продолжают использоваться ГСКС высокого риска НСФ, у амбулаторных пациентов, имеющих факторы риска почечной недостаточности, рекомендовано определение СКФ перед проведением МР-контрастного исследования. У всех стационарных пациентов также должно быть проведено определение СКФ в течение 2 дней до запланированного введения ГСКС. Для выявления пациентов с ОПП необходимо использовать рекомендации KDIGO, так как однократное определение уровня креатинина в данном случае не является диагностически значимым. В случаях, когда в диагностическом центре используются только ГСКС низкого риска НСФ, допускается отказаться от проведения скрининга выделительной функции почек с использованием опросников или определения СКФ.

7. Доза ГСКС

- У всех больных ГСКС должны применяться в не превышающих рекомендуемые производителем дозах. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, поддерживающих снижение дозы ГСКС у лиц с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек с целью снижения риска НСФ, минимально необходимое количество ГСКС должно использоваться у этих больных для получения необходимой клинической информации.

8. Повторные введения ГСКС

- У пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ >30 мл/мин/1,73 м²) достаточно 4 часов между повторными введениями ГСКС, так как в течение данного времени элиминируется около 75% вводимого контрастного вещества. В случаях, когда у пациентов с ОПП и ХБП С4-5Д требуется введение нескольких доз ГСКС в течение относительно короткого периода времени, рекомендуется использовать ГСКС группы низкого риска НСФ. Интервал между повторными введениями ГСКС у этой категории больных должен составлять не менее 7 дней.

Заключение

С 1988 года, когда впервые для клинического применения было разрешено использование гадопентетата димегломина (Магневист), ГСКС произвели революцию в лучевой диагностике, позволив медицинским специалистам получать жизненно важную диагностическую информацию, которую в ряде случаев невозможно получить с помощью других методов визуализации. Несмотря на более чем 30-летний период клинического использования ГСКС, многие вопросы биораспределения и клинического значения депонирования гадолиния в тканях человека остаются до конца не изученными. Необходимы дальнейшие исследования, которые улучшат понимание патофизиологии НСФ и, возможно, выявят новые факторы риска этого фиброзирующего заболевания.

Коллективные усилия ученых, практикующих врачей, научных и регулирующих сообществ во всем мире, а также фирм-производителей за последние два десятилетия позволили радикально изменить стратегию проведения МР-исследований у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек в пользу более разрешительного подхода. Тем не менее, необходимо сохранять бдительность при планировании контрастных процедур у пациентов из группы риска развития НСФ. Нефрологи как специалисты, наиболее часто сталкивающиеся с этой категорией больных, должны принимать активное участие в выборе подходящей диагностической процедуры, знать основные типы и характеристики используемых контрастных средств. Рентгенологам, в свою очередь, следует четко соблюдать периодичность проведения повторных процедур, дозы вводимых контрастных агентов. Отказаться от скрининга нарушений выделительной функции почек представляется возможным только при полной уверенности, что в диагностическом центре у всех пациентов будут применяться только ГСКС группы низкого риска НСФ. Такой подход в Российской Федерации пока является преждевременным, так как все еще широко распространено использование ГСКС высокого риска НСФ. Знание эффективных профилактических подходов с целью снижения риска осложнений также позволит сократить количество необоснованных отказов в проведении МР-контрастных исследований у больных с прогрессирующей хронической и острой почечной недостаточностью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. McDonald R.J., Levine D., Weinreb J. et al. Gadolinium

retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates. *Radiology*. 2018. 289(2): 517-534.

2. Grobner T. Gadolinium -- a specific trigger for development of nephrogenic fibrosis dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006. 21(4): 1104-1108.

3. Marckmann P., Skov L., Rossen K. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006. 17(9): 2359-2362.

4. U.S. Food and Drug Administration. FDA requests boxed warning for contrast agents used to improve MRI images [Электронный ресурс]. URL: <http://wayback.archiveit.org/7993/20170112033008/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108919.htm> (дата обращения: 27.07.2020).

5. Abu-Alfa A.K. Use of Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease Patients: Time for Change. *Am. J. Kidney Dis*. 2020. 76(3):436-439.

6. Roth G.A., Abate D., Abate K.H. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. 392(10159): 1736-1788.

7. American College of Radiology. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF). In: *ACR Manual on Contrast Media*. 2020: 81-89. [Электронный ресурс]. URL: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf (дата обращения: 27.07.2020).

8. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. In: *Gadolinium-Containing Contrast Agents*. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents> (дата обращения: 27.07.2020).

9. European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents: 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.esur.org/guidelines/> (дата обращения: 27.07.2020).

10. Schieda N., Maralani P.J., Hurrell C. et al. Updated Clinical Practice Guideline on Use of Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can. Assoc. Radiol. J*. 2019. 70(3):226-232.

11. Attari H., Cao Y., Elmboldt T.R. et al. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology*. 2019. 292(2): 376-386.

12. Woolen S.A., Shankar P.R., Gagnier J.J. et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med*. 2019. 180(2): 223-230.

13. Michaely H.J., Aschauer M., Deutschmann H. et al. Gadobutrol in renally impaired patients: results of the GRIP study. *Invest. Radiol*. 2017. 52(1): 55-60.

14. Layne K.A., Dargan P.I., Archer J.R.H. et al. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2018. 84(11): 2522-2534.

15. Ramalho R.C., Semelka M., Ramalho R.H. et al. Gad-

olinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *American Journal of Neuroradiology*. 2016. 37(7): 1192-1198.

16. *Kanda T., Fukusato T., Matsuda M. et al.* Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology*. 2015. 276(1): 228-232.

17. *Murata N., Gonzalez-Cuyar L.F., Murata K. et al.* Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest. Radiol*. 2016. 51(7): 447-453.

18. *Rogosnitzky M., Branch S.* Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals*. 2016. 29(3): 365-376.

19. *Bruder O., Schneider S., Nothnagel D. et al.* Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients from the EuroCMR registry. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011. 4(11): 1171-1176.

20. *Dillman J.R., Ellis J.H., Coban R.H. et al.* Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2007. 189: 1533-1538.

21. *Prince M.R., Arnoldus C., Frisoli J.K.* Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1996. 6(1): 162-166.

22. *Comper S.E., Robin H.S., Steinberg S.M. et al.* Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000. 356(9234): 1000-1001.

23. *Ting W., Stone M., Madison K. et al.* Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch. Dermatol*. 2003. 139(7): 903-906.

24. *Girardi M., Kay J., Elston D.M. et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011. 65(6): 1095-1106.

25. *Boyd A.S., Zic J.A., Abraham J.L.* Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007. 56(1): 27-30.

26. *Wermuth P.J., Del Galdo F., Jiménez S.A.* Induction of the expression of profibrotic cytokines and growth factors in normal human peripheral blood monocytes by gadolinium contrast agents. *Arthritis Rheum*. 2009. 60: 1508-1518.

27. *Zhang R., Rose W.N.* Photopheresis Provides Significant Long-Lasting Benefit in Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Case Rep. Dermatol. Med*. 2017. 3240287.

28. *Schieda N., Blaichman J.I., Costa A.F. et al.* Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can. Assoc. Radiol. J*. 2018. 69(2): 136-150.

29. *Choyke P.L., Cady J., DePollar S.L. et al.* Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech. Urol*. 1998. 4(2): 65-69.

30. *Sena B.F., Stern J.P., Pandharipande P.V. et al.* Screening patients to assess renal function before administering gadolinium chelates: assessment of the Choyke questionnaire. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2010. 195(2): 424-428.

31. *Too C.W., Ng W.Y., Tan C.C. et al.* Screening for impaired renal function in outpatients before iodinated contrast injection: Comparing the Choyke questionnaire with a rapid point-of-care-test. *Eur. J. Radiol*. 2015. 84(7): 1227-1231.

32. *Lohani S., Golenbiewski J., Swami A. et al.* A unique case of nephrogenic systemic fibrosis from gadolinium exposure in a patient with normal eGFR. *BMJ Case Rep*. 2017: bcr2017221016. Published 2017 Oct. 11.

Дата получения статьи: 14.09.2020

Дата принятия к печати: 11.01.2021

Submitted: 14.09.2020

Accepted: 11.01.2021