

# Kontrastainest põhjustatud neerukahjustuse patogeneesi, varajase diagnostika ja ennetuse nüüdisaegsed seisukohad

Kaido Paapstel<sup>1</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup>, Jaan Eha<sup>3</sup>, Inga Soveri<sup>4</sup>, Priit Kampus<sup>3</sup>, Meelis Jakobson<sup>6</sup>, Jüri Lieberg<sup>6,7</sup>, Jaak Kals<sup>2,6</sup>

Joodi sisaldava kontrastaine kasutamine meditsiinis on oma olemuselt vastuoluline. Olles asendamatu mitmetes olulistes diagnostika- ja raviprotseduurides, on sel ka palju organismi kahjustavaid toimeid. Tähelepanuväärseim kontrastaine parenteraalsest manustamisest tingitud tüsistus on äge neerukahjustus ehk kontrastainest põhjustatud neerukahjustus (KIN). Ägeda neerupuudulikkuse sagedase põhjusena on KIN juba aastakümneid olnud iatrogenne tüsistus, mis võib ohustada ka normaalse neerufunktsiooniga patsiente. Tüsistuse täpsed patofüsioloogilised mehhanismid ei ole paljuski veel selged. Mõjukaimateks riskiteguriteks peetakse kroonilist neerupuudulikkust ja diabeeti, tekkeriski suurendavad ka hüповoleemia, krooniline südamepuudulikkus, aneemia ja nefrotoksiliste ravimite tarvitamine. Ainsaks ennetuse tõenduspõhiseks strateegiaks on seni peetud patsiendi protseduurielset hüdratsiooni. Viimase aastakümne jooksul on esile kerkinud mitmed uued KINi biomarkerid, mis võivad tulevikus ägeda neerukahjustuse varajases diagnostikas mängida asendamatu rolli. Artikli eesmärgiks on anda üldine ülevaade selle levinud tüsistuse patofüsioloogiast ja diagnostikast.

Joodi sisaldavast kontrastainest põhjustatud neerukahjustus (KIN) on kliinilises praktikas esinev tüsistus, mis ohustab patsiente, kellele diagnostilise või terapeutilise protseduuri käigus manustatakse parenteraalselt kontrastainet. Kontrastaine parenteraalne manustamine põhjustab hinnanguliselt 12% kõikidest haiglatekkestest ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (1). Kirjanduses võib leida erinevaid KINi definitsioone (2). Levinuima definitsiooni järgi diagnoositakse KIN juhul, kui 48 t (mitte 24 t) pärast kontrastaine manustamist mõõdetakse seerumi kreatiniini (S-Cr) taseme tõus üle 44,2 µmol/l või ≥ 25% tõus võrreldes protseduurielse tasemega (3). Seejuures peavad olema välistatud muud võimalikud neerukahjustuse põhjused (4). 2012. aastal ilmunud KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) juhendis on soovitatud KINi diagnoosimisel aga lähtuda kasutusel olevatest RIFLE ja AKINi kriteeriumitest, eristamata KINi teistest ägeda neerupuudulikkuse vormidest (5).

Kontrastaine manustamise järel tekkinud neerukahjustus on asümptomaatiline, ei mõjuta ööpäevast diureesi ja on üldjuhul taaspöörduv. S-Cr tase saavutab maksimumi 2–5 päeva jooksul pärast protseduuri ning langeb protseduurielsele tasemele 14 päeva jooksul (6). Neerukahjustuse tekkerisk sõltub suuresti haigel esinevatest riskiteguritest. Nii tekib KIN kontrastaine manustamise järel 1–6%-l haigetest, kuid teatud riskirühmades isegi kuni 50%-l patsientidest (7). KIN on seotud pikenenud haiglaravi, dialüüsivajaduse ning suremusega (8). Seetõttu on see tüsistus tänapäeva meditsiinis, kus diagnostika- ja raviprotseduurides üha laialdasemalt kasutatakse kontrastainet, aktuaalsem kui kunagi varem.

## PATOFÜSIOLOOGIA

KIN on haiglatekkese ägeda neerupuudulikkuse laialt levinud põhjus, kuid selle arenemise täpsetest patofüsioloogilistest mehhanismidest teatakse praegusajal veel

Eesti Arst 2012; 91(9):479–486

Saabunud toimetusse: 15.05.2012  
Avaldamiseks vastu võetud: 13.07.2012  
Avaldatud internetis: 31.10.2012

<sup>1</sup> TÜ arstiteaduskond, <sup>2</sup> TÜ biokeemia instituut, <sup>3</sup> TÜ kardioloogia kliinik, <sup>4</sup> Uppsala Ülikooli meditsiiniteaduste osakond, <sup>5</sup> TÜ Kliinikumi radioloogiakliinik, <sup>6</sup> TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik, <sup>7</sup> TÜ Kirurgiakliinik

Korrespondent autor: Kaido Paapstel  
paapstel@hotmail.com

**Võtmesõnad:** kontrastainest põhjustatud neerukahjustus, patofüsioloogia, neerukahjustuse biomarkerid, funktsionaalne-metaboolomiline fenotüüpiseerimine

suhteliselt vähe (6, 9). Tõenäoliselt tekib KIN erinevate mehhanismide kombinatsioonis (10). KINI teke on eriti soodustatud olukorras, kus nefronite arv on varasema neerukahjustuse tõttu vähenenud (vt joonis 1). Siiani on võimalike põhjustena uuritud neerude regionaalset hüpoksiat, tsütotoksilisi mõjusid neeru epiteelirakkudele, reaktiivsete hapnikuosakeste teket ja mittefüsioloogilist oksüdatiivset stressi ning suurenenud adensiini ja endoteeliini produktsiooni. Vähem on uuritud reoloogiliste muutuste, tubuloglomerulaarse tagasiside aktivatsiooni (4) ning lämmastikmonooksiidi (NO) vähenenud produktsiooni osa KINI patofüsioloogias (9).

## Regionaalne hüpoksia

Kuigi verevarustus on neerukoos tervikuna äärmiselt hea, siis neeru säiosa on pidevalt piisava perfusiooni ja hüpoksia piirimail. Hapniku osarõhk ( $pO_2$ ) võib neeru säiosas olla kõigest 20 mm Hg (11). Loomkatsed on näidanud, et kontrastaine parenteraalne manustamine mõjutab regionaalselt neerude verevarustust. Nygren näitas, et ioheksooli (vähese osmolaarsusega kontrastaine) infusioon suurendab neeru-

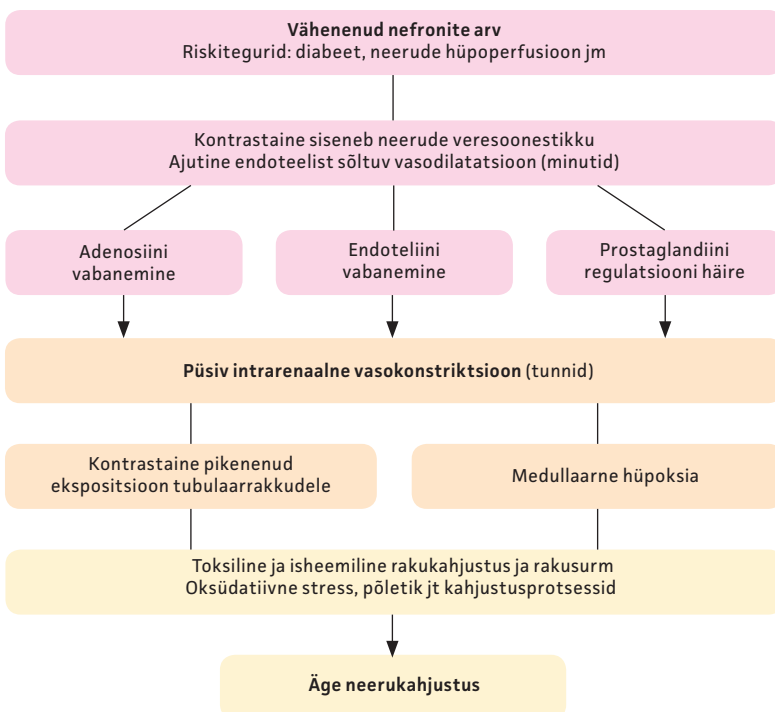
koore verevarustust 20%, kuid vähendab neerusäsi perfusiooni 40% (12). Liss ja kaasautorid süstisid tervetele rottidele kontrastainet ning medullaarse perfusiooni vähenemisega kaasnes neerusäsi hapnikuga varustatuse vähenemine 60% (13). On avaldatud uuringuid, milles on näidatud kontrastaine manustamise järgset medullaarse perfusiooni suurenemist, kuid ka siis on täheldatud neerusäsi  $pO_2$  taseme märkimisväärset langust (14). Suurim hüpoksiline kahjustus esineb tavaliselt Henle lingi ülemises osas (15), sest seal toimub rohkelt hapnikku nõudev aktiivne soolade reabsorptsioon (4). Neerusäsi  $pO_2$  väärtus sõltub medullaarsest verevarustusest ning metaboolsetest vajadustest. Seepärast võib kontrastaine mõju medullaarsele oksügensatsioonile ja järgnevale nefrotoksilisusele erineda indiviiditi oluliselt (9).

## Tsütotoksiline mõju neeru epiteelirakkudele

Varasema neerukahjustusega normovoleemilistel patsientidel on kontrastaine manustamise järel täheldatud märkimisväärset osmootset diureesi (16). Kontrastainest tingitud osmootne koormus neerukoole avaldub iseloomulike histopatoloogiliste muutustena, mida nimetatakse osmootseks nefroosiks. Tekib proksimaalsete tuubulite intensiivne fokaalne või difuusne vakuolitsatsioon või üldine tubulaarne nekroos (9). Proksimaalsete tuubulite funktsiooni spetsiifilisemaks kõrvalekaldeks peetakse mitokondriaalsete ensüümide aktiivsuse ja mitokondriaalse membraani potentsiaali häirumist (17). Mitokondriaalsete ensüümide aktiivsuse häirumise ulatuse määravad kasutatava kontrastaine ioonsus ja molekulaarne struktuur. Väheosmolaarsed mitteioonsed kontrastained mõjutavad mitokondrite funktsiooni kõige vähem (17). Distaalsetes tuubulites võib kontrastaine põhjustada apoptoosi (18), mis võib osaliselt olla tingitud ka hüpoksiast (19). Lisaks võib kontrastaine avada rakkudevahelised ühendused ning mõjutada epiteelirakkude pinna polaarsust (20), mis viib normaalse vedeliku ja elektrolüütide reabsorptsiooni häireni (4).

## Reaktiivsete hapnikuosakeste tekkimine

Hapniku vabu radikaale toodetakse endogeenselt pidevalt, kuid mittefüsioloogilise



Vähenedud nefronite arv soodustab neerukahjustuse teket. Kontrastaine põhjustab ajutise vasodilatatsiooni järel tunde kestva vasokonstriksiooni, mis viib toksilise ja isheemilise rakkukahjustuseni ning erinevate kahjustusprotsesside kaudu neerurakkude surmani.

Joonis 1. Kontrastainest põhjustatud nefropaatia patofüsioloogia (modifitseeritud McCulloughi (9) järgi).

(*high grade*) oksüdatiivse stressi tingimustes suureneb nende sisaldus märgatavalt. Kesksed hapniku reaktiivsed osakesed on superoksiidi radikaal ( $O_2^-$ ), vesinikperoksiid ( $H_2O_2$ ) ja hüdroksüülradikaal ( $OH^-$ ) (21). Superoksiid seob väga kiiresti NO molekule ning see võib olla diabeedihaige neeru veresoonte NO aktiivsuse häirimise põhjuseks (4). Kirjeldatud on superoksiidi produktsiooni suurenemist diabeedihaigete rottide neerude kortikaalses koes (22). Hapniku vabad radikaalid võivad mõjutada ka mitmete KINi tekkes osalevate vasokonstriktorite (angiotensiin II, tromboksaan A2, endoteliin-1, adenosiin, norepinefriin) funktsiooni. Arvukad uuringud viitavad hapniku vabade radikaalide osalusele kontrastainest tingitud ägedas neerukahjustuses (4).

**Adenosiini ja endoteliini suurenenud produktsiooni** on peetud KINi üheks patofüsioloogiliseks lüliks. Siiski pole veel selge, kas ja mil määral adenosiini ja endoteliini produktsiooni suurenemine kontrastainest tingitud neerukahjustust mõjutab. Kuna mõlemal peptiidil on nii vasokonstriksiooni (A1, ET-A) kui ka vasodilatatsiooni (A2, ET-B) esile kutsuvad retseptorid (3), siis on nende täpset mõju neeru verevarustusele raske hinnata.

## RISKITEGURID

Enne haigele kontrastaine manustamist on oluline välja selgitada patsiendi individuaalsed KINi riskitegurid. Riskitegurite mõju on aditiivne, s.t KINi tekkerisk kasvab koos riskitegurite arvu suurenemisega (23). Keskmise kuni raske krooniline neerupuudulikkus on oluline iseseisev KINi riskitegur (6, 23, 24). Risk suureneb, kui hinnangueline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) on  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (tuleb arvestada, et enamikul patsientidest ei ole kehapind  $1,73 \text{ m}^2$ ). eGFR on neerude funktsionaalsete nefronite hulga ja parenhümaalse funktsiooni surrogaatnäitaja. Patsiente, kelle eGFR on kahanenud  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , tuleks käsitleda erilise ettevaatlikkusega (25). Diabeeti peetakse samuti iseseisvaks riskiteguriks (23, 26). Suurim risk KINi arenemiseks on just kroonilise neerukahjustuse ja diabeediga patsientidel. Neil esineb KIN 4 korda sagedamini kui haigetel, kellel krooniline neeruhaigus või diabeet puudub (27). Samas puuduvad veenvad tõendid KINi suurenenud riski kohta diabeedihaigetel,

kelle neerufunktsioon on säilinud (10). Kui eGFR on  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ning puuduvad muud tõendid neerukahjustuse kohta, tuleks patsienti käsitleda kui normaalse neerufunktsiooniga haiget (10).

Oluline KINi riskitegur on hüpovoleemia. Hüpovoleemia kahjulikkuse kaudseks tõendiks on mitmed KINi riski vähenemist näidanud uuringud, kus ennetuseks kasutati intravenooset hüdratsiooni (28). Kardiogeenne šokk (26), intra-aortaalse balloompumba ehk kontrapulsaatori kasutamine (23, 26), krooniline südamepuudulikkus (23), südame süstoolse funktsiooni oluline halvenemine (väljutusfraktsioon  $< 40\%$ ) ja hüpotensioon (23) on kõik olulised KINi riskitegurid, kuna soodustavad neerude isheemia teket. Ka aneemiat peetakse võimalikuks riskiteguriks (29). Kõrget iga seostatakse halvenenud neerufunktsiooni ning ühtlasi KINi tekkeriski suurenemisega (23). Hoolimata kliiniliste uuringute tulemuste vähesusest selles valdkonnas, peetakse KINi riskiteguriteks ka mõnda ravimit (nt NSAID, metformiin, AKE inhibiitor) (25, 30), mida kontrastainet saanud patsient tarvitab.

Omaette rühma moodustavad protseduuriga seotud riskitegurid. Siia kuuluvad kontrastaine manustamise viis, kontrastaine tüüp ning doos (4). KDIGO soovib silmas pidada ka kontrastaine joodikontsentratsiooni, mille erinevus võib eri kontrastainetes olla peaaegu kolmekordne (5). Intraarteriaalset kontrastaine infusiooni peetakse neerudele kahjulikumaks kui intravenooset manustamist. Täieliku üksmeele puudumisest hoolimata soovitatakse KINi suurema riskiga haigetele manustada väheosmolaarset või iso-osmolaarset kontrastainet (10). Mitmes hiljutises uuringus on püütud kindlaks teha kontrastaine suurimat ohutut doosi (31, 32), kuid suure riskiga patsientidel võib juba väga väike doos põhjustada ägeda neerukahjustuse (33). Seega jääb kehtima lihtne põhimõte: nii palju kui vajalik ja nii vähe kui võimalik.

## PROTSEDUURIEELNE NEERUFUNKTSIOONI JÄLGIMINE JA RISKI HINDAMINE

Kontrastaine manustamise eelne neerufunktsiooni skriining on oluline KINi riski optimaalseks maandamiseks. S-Cr väärtus üksi ei võimalda anda adekvaatset hinnangut neerufunktsioonile, mistõttu

soovitatakse arvutada eGFR. See on praegu usaldusväärsem viis KIN tekkeriski hindamiseks. Paraku ei hinnata alati kõikide ambulatoorsete uuringualuste eGFR-i väärtust või osutub see erakorralises situatsioonis võimatuks (25).

Euroopa Urogenitaalse Radioloogia Seltsi kontrastaine kasutamise juhendis on soovitatud enne protseduuri selgitada välja patsiendi võimalik 1) neeruhaigus, 2) varasem neeruoperatsioon, 3) proteiinuuria, 4) diabeet, 5) hüpertensioon, 6) podagra, 7) hiljutine nefrotoksiliste ravimite kasutamine ja 8) kontrastaine korduv manustamine lühikese aja (mõni päev) vältel. Juhul kui eelnimetatud riskitegureid esineb, soovitatakse 7 päeva jooksul enne protseduuri määrata S-Cr tase. Kui S-Cr tase on kõrge, tuleks radioloogi sellest seoses planeeritava uuringuga teavitada vähemalt 24 tundi enne protseduuri (10).

Mehran ja kaasautorid löid 2004. aastal KIN riski hindamiseks punktisüsteemi: hüpotensioon (< 80 mm Hg) (5 punkti), kontrapulsaator (5 punkti), kongestiivne südamepuudulikkus (4 punkti), vanus > 75 a (4 punkti), aneemia (3 punkti), diabeet (3 punkti) ja kontrastaine kogus (1 punkt iga 100 ml kohta). Varem esinenud neerukahjustuse korral lisandus kas S-Cr > 132 µmol/l (4 punkti) või eGFR 40–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2 punkti); 20–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4 punkti); < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (6 punkti). Nad leidsid, et riskiskoori ≤ 5 korral on KINi tekkerisk 7,5% ja dialüüsivajaduse risk 0,04%. Riskiskoori ≥ 16 korral on KINi tekke risk aga juba 57,7% ning dialüüsivajaduse risk 12,6% (23). Küsitlused ja punktisüsteemid ei asenda ägeda neerukahjustuse biomarkereid, kuid annavad võimaluse patsiendi KINi riski adekvaatsemalt hinnata.

## ENNETUSSTRATEEGIAID

Haiguste täpsest diagnoosimisest kasulik on neid ennetada. KINi ennetuseks on nüüdseks välja pakutud mitu strateegiat. Paraku pole enamik neist veel tõenduspõhist heakskiitu leidnud ning vajalikud on edasised teadusuuringud. Enim tähelepanu on KIN ennetuse strateegiatest saanud protseduurielne hüdratsioon, farmakoloogiline profülaktika, hemodialüüs ja hemofiltratsioon ning ajutine loobumine nefrotoksilistest ravimitest.

**Protseduurielne hüdratsioon** on kliinilises praktikas teaduslikult kõige põhjen-

datum KINi ennetuse meede. On näidatud, et adekvaatne hüdratsioon parandab neerude verevarustust, suurendab diureesi, piirab reniin-angiotensiinsüsteemi aktivatsiooni, vähendab antidiureetilise hormooni sekretsiooni ning soodustab neerudes produtseeritavate endogeensete vasodilataatorite (nt NO, prostatsükliin) produktsiooni (34). Intravenooset infusiooni soovitatakse eelistada suukaudsele hüdratsioonile, kuigi põhjanevad uuringud selle tõestuseks puuduvad. Kõige tõhusamaks hüdratsioonirežiimiks peetakse naatriumkloriidi lahuse kasutamisel 1,0–1,5 ml/kg/t 12 t enne ja 12 t pärast protseduuri (10). Isotoonilist (0,9%) naatriumkloriidi lahust tuleks eelistada hüpotoonilisele (0,45%) soolalahusele (35). Protseduurieliseks hüdreerimiseks soovitatakse naatriumkloriidi kõrval ka naatriumbikarbonaadi lahust, mis uriini leelistamise kaudu vähendab vabade radikaalide teket. Samuti on näidatud, et suur hulk kloriidi võib neeru veresoonestikus esile kutsuda vasokonstriksiooni (36). Seepärast arvatakse, et hüdratsioon bikarbonaadi lahusega võib KINi eest kaitsta kloriidlahusega võrdsel või isegi suuremal määral. Naatriumbikarbonaadi laialt kasutatav hüdratsioonirežiim on 3 ml/kg/t 1 t enne ja 6 t pärast protseduuri, kuigi bikarbonaadioosi tuleks suurendada seni, kuni on saavutatud uriini pH aluselised väärtused.

**Farmakoloogiline profülaktika** on teine enam uuritud KINi ennetuse strateegia. Hoolimata arvukatest uuringutest pole praegu ühtegi farmakoni, mille ägeda neerukahjustuse preventiivne toime oleks veenvalt tõendatud. Lootustandvamad preparaadid on N-atsetüültsüsteiin (NAC), askorbiinhape, statiinid, aminofülliin ja teofülliin ning prostaglandiin E<sub>1</sub> (34).

Neerukahjustuse ennetuses on NAC enim kasutatav ravim. Nefroprotektiivseks peetakse seda antioksidantsete (34) ja vasodilatatoorsete (37) omaduste tõttu. Lisaks teeb NACi atraktiivseks tema lai kättesaadavus ja madal hind. Suukaudse manustamise mugavusest hoolimata tuleks eelistada intravenooset NACi manustamist (38). Samuti on näidatud, et NACi manustamine koos naatriumkloriidi või naatriumbikarbonaadi lahusega on KINi ennetuses tõhusam kui NAC üksi (39). Siiski pole ka metaanalüüsid (34), viidates enamasti uuringute heterogeensusele, suutnud NACi efektiivsust tõendada. On näidatud, et NAC langetab S-Cr

taset neerufunktsiooni mõjutamata (25) ning see seab tema nefroprotektiivse toime tõhususe kahtluse alla. Seega ei asenda NAC mingil juhul protseduurielset hüdratatsiooni.

Fenoldopaami, dopamiini, kaltsiumikanalite blokaatorite, kodade natriureetilise peptiidi ja L-arginiini tõhusust KINi ennetuses pole samuti tõendatud. Furosemiidi, mannitooli ja endoteliini retseptori antagonisti kasutamist peetakse koguni potentsiaalselt ohtlikuks.

Protseduurijärgne hemodialüüs eemaldab küll kontrastaine verest, kuid ei ole efektiivne meede KINi ärahoidmiseks (40). Seetõttu profülaktilist hemodialüüsi ei soovitata.

Hemofiltratsioon on kulukas ning mõjutab iseseisvalt S-Cr taset. On näidatud, et protseduuriaegne hemofiltratsioon vähendab KINi tekkeriski (41), mistõttu loodetakse, et kogunevad andmed kinnitavad hemofiltratsiooni efektiivsust KINi ennetuses ning tulevikus on seda meetodit võimalik rakendada suurel osal suure riskiga haigetel (10).

Nefrotoksilistest ravimitest loobumine vähemalt 48 t enne ja pärast protseduuri võib olla üks oluline viis, kuidas KINi tekkeriski vähendada (42). Kliiniliste uuringute vahesusest hoolimata on KINi riski suurenemist täheldatud patsientide hulgas, kes tarvitavad näiteks lingudiureetikume, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, koksiiibe või aminoglükosiide (30). Metformiini jätkuv tarvitamine võib ägeda neerupuudulikkuse tekkimise korral viia eluohtliku atsidoosini (25). Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid kasutavate haigete hulgas on täheldatud nii KINi riski suurenemist kui ka vähenemist. Siiski võib teatud juhtudel ravimite jätkuv kasutamine olla ohutum kui nendest loobumine (10).

## ÄGEDA NEERUKAHJUSTUSE BIOMARKERID

Nagu öeldud, ei ole S-Cr neerufunktsiooni hindamisel usaldusväärne. GFR võib väheneda kuni 50%, enne kui S-Cr väärtus märkimisväärselt suureneb. S-Cr ei peegelda tõeselt ägeda kahjustuse faasis neerufunktsiooni, mistõttu ei saa selle abil diagnoosida varajast ägedat neerupuudulikkust ega eristada kahjustuse võimalikke põhjuseid. Varajane äge neerupuudulikkus on tihti taaspöörduv, kuid ajaks, mil S-Cr väärtus

**Tabel 1.** Kontrastainest põhjustatud nefropaatia biomarkerid

Biomarker	Sünteesikoht	Sekretsooniaeg
NGAL	proksimaalsed tuubulid	plasma: 2–48 t / uriin: 4–48 t
IL-18	proksimaalsed tuubulid	uriin: 8–24 t
KIM-1	proksimaalsed tuubulid	uriin: 24–48 t
L-FABP	proksimaalsed tuubulid	uriin: 24 t
CysC	tuumaga rakud	plasma: 8–24 t
FBLN-1	elastiini sisaldavad koed	kliinilised uuringud puuduvad

suureneb, võib kriitiline aeg ravi alustamiseks olla möödunud. Seepärast püütakse leida uusi biomarkereid, mis aitaksid ägedat neerukahjustust diagnoosida võimalikult varajases etapis, võimaldaksid eristada kahjustuse põhjuseid ning alustada varajast ravi (43).

Enam uuritud uued potentsiaalselt usaldusväärsemad varajase glomerulaarfiltratsiooni vähenemise biomarkerid on *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), interleukiin-18 (IL-18), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *liver-type fatty acid binding proteins* (L-FABP), fibuliin-1 (FBLN-1) ja tsüstatiin C (CysC) (vt tabel 1).

Üks lootustandvatest uutest biomarkeritest on 25kDa proteiin NGAL, mida sünteesitakse neerutuubulites vastusena struktuursele neerukahjustusele ning eritatakse seejärel uriini. NGAL kuhjub isheemilise ja toksilise kahjustuse järel neeru kortikaalsetes tuubulites, veres ja uriinis (25), mistõttu on võimalik mõõta nii plasma kui ka uriini NGALi kontsentratsiooni. Mõned uuringud on näidanud, et NGAL on usaldusväärne biomarker erinevat tüüpi ägeda neerukahjustuse varajasel diagnoosimisel. NGALi abil on võimalik eristada ägedat neerukahjustust nii prerenaalsest asoteemiast, kroonilisest neeruhaigusest kui ka normaalsest neerude talitlusest (44). NGAL on küll neerukahjustuse diagnoosimisel väga tundlik, kuid vähespetsiifiline ning selle sisaldus on suurenenud ka näiteks sepsise (45) ja hüpertensiooni (46) korral. Arvatakse, et NGAL on laste ägeda neerukahjustuse varajasel diagnoosimisel usaldusväärsem, kuna neil on vähem kaasuvaid haigusi kui täiskasvanutel (43).

IL-18 on põletikulistes protsessides osalev tsütokiin, mida sünteesitakse neerukahjustuse järel proksimaalsetes tuubulites. Peale ensüümi kaspas-1 toimel lõhustumist sekreteerub IL-18 uriini, kus selle kontsentratsiooni on võimalik määrata.

Loomudelites on IL-18 inhibitsioonil näidatud ägeda neerukahjustuse vastast protektiivset toimet ning kahjustuse järel suureneb IL-18 hulk nii inimeste kui ka loomade uriinis. Seega on IL-18 ühtlasi ägeda isheemilise neerukahjustuse mediaator ja biomarker (43). Paraku on ka IL-18 rollis KINi biomarkerina veel palju ebaselget. Vajalikud on suure mahuga uuringud ning standarditud analüüsid, et hinnata IL-18 tegelikku osatähtsust ägeda neerukahjustuse diagnostikas.

KIM-1 on I tüüpi transmembraanne glükoproteiin, mis avastati ägeda neerukahjustuse järel tubulaarsetest epiteelirakkudest. See on ägeda neerukahjustuse patogeneesis osalev molekul (47), mida kahjustamata neerudes ei leidu (43). KIM-1 teeb tähelepanuväärseks biomarkeriks neerukahjustusejärgne suhteliselt kiire sekreteerumine uriini (48), kus tema kontsentratsioon on lähedane neerukoosse kogunenud KIM-1 kontsentratsioonile. Samuti korreleerub KIM-1 kogus uriinis tekkinud neerukahjustuse ulatusega (49). Timmeren ja kaasautorid näitasid, et KIM-1 ekspressioon on suurenenud ka mitmete krooniliste neeruhaiguste korral nagu IgA nefropaatia, Wegeneri granulomatoos jt (50). Seepärast võib KIM-1 olla nii ägeda kui ka kroonilise neerukahjustuse biomarker.

L-FABP on 14-kDa proteiin, mida sünteesitakse peamiselt maksas. L-FABP filtreerub oma väikese molekulmassi tõttu *glomerulus'e* kaudu, kuid reabsorbeeritakse proksimaalsete tuubulite epiteelirakkudesse (43). L-FABP avaldub neerus põhiliselt proksimaalsetes tuubulites – nefroni osas, kus rasvhapped on peamine energiaallikas (51). On tõendeid, et L-FABP kontsentratsioon uriinis suureneb hüpoksilise neerukahjustuse järel, mistõttu võib L-FABP olla neeruhüpoksia biomarker (52).

Cys-C on väikese molekulmassiga proteiin, mis eemaldub verest glomerulaarfiltratsiooni kaudu. Proteiini Cys-C toodavad kõik tuumaga rakud ning tema kontsentratsioon veres korreleerub GFRiga. Erinevalt S-Cr-st ei sõltu Cys-C tase veres inimese kaalust, pikkusest, lihasmassist, east ega soost (25). Hiljuti on valminud ka Cys-C määramiseks ühine kalibraator (ERM-DA471/IFCC) ning markeril põhinevat GFRi hindamist kasutatakse mitmel pool, näiteks Skandinaavias (Grubb A, Clin Chem Lab Med 2010).

FBLN-1 on elastiini sisaldavates kudedes sünteesitud (53) ning ekstratsellulaarses matriksis ja plasmas leiduv proteiin, mida peetakse uueks lootustandvaks ägeda neerukahjustuse biomarkeriks. Arvatakse, et FBLN-1 vabaneb neerude struktuuralse kahjustuse tõttu, misjärel tõuseb tema vaba fraktsiooni tase veres. Neeru spetsiifilise anatoomilise regiooni kahjustuse ja FBLN-1 taseme tõusu seose mehhanismid ei ole praegu siiski veel teada. Vajalikud on kliinilised uuringud, kus FBLN-1 taset veres on jooksvalt jälgitud, et hinnata tema tegelikku väärtust ägeda neerukahjustuse varajase biomarkerina (54).

Kokkuvõtvalt on biomarkerid ägeda neerukahjustuse varajaseks diagnoosimiseks olulised, lisaks võimaldavad need hinnata haiguse prognoosi, ravi kulgu, neeruasendusravi vajadust ning on abiks uute ravimeetmete arendamisel.

## KONTRASTAINEST PÕHJUSTATUD NEERUKAHJUSTUSE FUNKTSIONAALNE JA METABOLOOMILINE FENOTÜPISEERIMINE

Ajavahemikul 01.01.2012–31.12.2015 korraldavad mitme Eesti kliinilise ja prekliinilise eriala juhtivad teadusasutused (TÜ kardioloogiakliinik, TÜ kirurgiakliinik, TÜ radioloogiakliinik, TÜ biokeemia instituut) ning Uppsala Ülikooli Haigla interdistsiplinaarne uuringu, mille raames on kavas kontrastainest põhjustatud neerukahjustuse funktsionaalne ja biokeemilis-metabooliline fenotüpiseerimine (ETFi grant nr 9094, grandihoidja dr Jaak Kals). See hõlmab arterite funktsionaalse seisundi (mitteinvasiivselt hinnatavad arterite jäikus ja tsentraalne vererõhk), neerufunktsiooni uusimate biokeemiliste markerite ja varem uurimata madalmolekulaarsete metaboliitide määramist ja integratiivanalüüsi. Koostööuuringu põhjal valmib lähiaastatel ka doktoritöö.

Kirjanduses ei ole viiteid uuringutele, kus oleks hinnatud KINi korral veresoonte elastsuses ja madalmolekulaarsete metaboliitide spektris aset leidvaid süsteemseid muutusi. Kuna muutused arterite funktsioonis (funktsionaalse fenotüübi subkliiniline kahjustus) on kardiovaskulaarsete sündmuste tekke sõlmpunktiks (55), siis võivad KINi kardiovaskulaarsed tüsistused olla põhjustatud muutustest arterite

funktsioonis. Madalmolekulaarsete metaboliitide spektri analüüs aitab aga mõista KINi molekulaar-metaboolseid nihkeid (metabooloomilise fenotüübi subkliiniline kahjustus). Nende parameetrite samaaegne hindamine avab võimaluse KIN patogeneesi seni uurimata tahkude mõistmiseks ning loob eelduseid uute sensitiivsete ja spetsiifiliste riskimarkerite sünniks.

Kuna KIN suurendab tervishoiukulutusi, on selle vältimine ja ravi kaaluka tähtsusega. Teostatav funktsionaal-metaboolomiline fenotüüpiseerimine aitab selgitada arterite funktsiooni ja metaboliitide spektri muutust KINi patogeneesis ning võimaldab seeläbi välja töötada KINi varajase diagnostika, ravi ja prognoosi hindamise parameetreid. See parandaks KINi ravitulemusi ja prognoosi ning annaks pikemas perspektiivis ka sotsiaal-majandusliku efekti.

Planeeritavas siirdemeditiinilises uurimistöös on uuritavateks valitud patsiendid, kel esineb perifeerne oblitereriv ateroskleroos ja südame isheemiatõbi, kuna need on ateroskleroosi sagedasemad ja raskemad kliinilised avaldumisvormid. Ateroskleroosiga haigetel on sageli vältimatuks ja eduka ravi eelduseks diagnostiline angiograafiline uuring, mille käigus kasutatakse neerudele potentsiaalselt toksilist röntgenkontrastainet. Seoses sellega on KINi esinemine väga aktuaalne just ateroskleroosiga patsientide hulgas ning KINi ennetus ja ravi neil patsientidel ülioluline.

## KOKKUVÕTE

Arvukatest uuringutest hoolimata on nii KINi patofüsioloogias, riski hindamises, diagnostikas kui ka ennetuses veel palju ebaselget. Ülalkirjeldatud käimasolev teadusuuring annab loodetavasti tänu uudsele käsitlemisele olulise panuse KINi mitmetahulise olemuse ja varajaste biomarkerite väljaselgitamisesse. Laiema kande-pinnaga teadmiste kujunemise eelduseks on uuringute heterogeensuse vähendamine ning standarditud analüüside väljatöötamine. Pole kahtlust, et seoses kontrastaine laialdasema kasutamisega meditsiinis ja patsientide kaasuvate haiguste sagenemisega on KIN üha aktuaalsem probleem ka tulevikus. Ainult laialdasemad tõenduspõhised teadmised ning suurenev kliiniline kompetentsus võivad niisugust arengut pidurdada või selle isegi ära hoida.

## SUMMARY

### Contemporary aspects of the pathogenesis, early diagnostics and prevention of contrast-induced nephropathy

Kaido Paapstel<sup>1</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup>, Jaan Eha<sup>3</sup>, Inga Soveri<sup>4</sup>, Priit Kampus<sup>3</sup>, Meelis Jakobson<sup>6</sup>, Jüri Lieberg<sup>6,7</sup>, Jaak Kals<sup>2,6</sup>

The use of iodinated contrast agents in medicine is inherently contradictory. They are indispensable in several radiologic and therapeutic procedures but also have potentially harmful effects on patients' health. Contrast media induced nephropathy (CIN, CI-AKI) is a frequent iatrogenic cause of acute renal failure, particularly in high risk patients with chronic kidney disease and diabetes. The exact pathophysiological mechanisms of CIN remain unclear. Proper preprocedural hydration is currently the only evidence-based preventive strategy. Also, temporary withdrawal of nephrotoxic drugs seems reasonable. Several new biomarkers have emerged over the past decade and have the potential to detect CIN early. This article seeks to provide a contemporary overview of the pathophysiology and diagnosis of this common clinical complication.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *J Am Med Assoc* 2006;295:2765-79.
2. Richenberg J. How to reduce nephropathy following contrast-enhanced CT: A lesson in policy implementation. *Clin Radiol*. 2012 Jun 18. [Epub ahead of print]
3. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1449-50.
4. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012;2:69-88.
6. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
7. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28 (Suppl 2):S3-11.
8. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
9. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):14K-20K
10. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
11. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla - its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-55.
12. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow. A study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1992;378 (Pt 3):123-35.
13. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;49:1268-75.

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>2</sup> Department of Biochemistry, University of Tartu, Tartu, Estonia  
<sup>3</sup> Cardiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>4</sup> Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden  
<sup>5</sup> Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>6</sup> Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia  
<sup>7</sup> Department of Surgery, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kaido Paapstel  
 paapstel@hotmail.com

Keywords: contrast-induced nephropathy, pathophysiology, biomarkers of nephropathy, functional-metabolomic phenotyping

14. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069–75.
15. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1984;73:182–90.
16. Louie EK, Al-Sadir J, Emmanouel D. Quantitative effects of osmotic diuresis following angiographic contrast administration. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:235–9.
17. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F61–70.
18. Hizóh I, Sträter J, Schick CS, Kübler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:911–8.
19. Beeri R, Symon Z, Brezis M, et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int* 1995;47:1806–10.
20. Haller C, Schick CS, Zorn M, Kübler W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997;33:655–65.
21. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R335–42.
22. Ishii N, Patel KP, Lane PH, et al. Nitric oxide synthesis and oxidative stress in the renal cortex of rats with diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1630–9.
23. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–9.
24. Calabrò P, Bianchi R, Crisci M, et al. Use and efficacy of saline hydration and N-acetyl cysteine to prevent contrast-induced nephropathy in low-risk populations undergoing coronary artery angiography. *Intern Emerg Med* 2011;6:503–7.
25. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419–28.
26. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515–9.
27. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143–9.
28. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29–34.
29. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706–13.
30. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003;14:426–31.
31. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584–90.
32. Nyman U, Björk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008;49:658–67.
33. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615–20.
34. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):59K–77K.
35. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329–36.
36. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:742–8.
37. Lopez BL, Snyder JW, Birenbaum DS, Ma XI. N-acetylcysteine enhances endothelium-dependent vasorelaxation in the isolated rat mesenteric artery. *Ann Emerg Med* 1998;32:405–10.
38. Sandilands EA, Cameron S, Paterson F, et al. Mechanisms for an effect of acetylcysteine on renal function after exposure to radio-graphic contrast material: study protocol. *BMC Clin Pharmacol* 2012;12:3.
39. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211–7.
40. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026–30.
41. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006; (100):S25–9.
42. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists: Consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58:79–87.
43. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: A time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res* 2010;33:368–82.
44. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810–9.
45. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36:1333–40.
46. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:153–6.
47. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135–42.
48. Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 2009;5:128–34.
49. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3265–8.
50. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212:209–17.
51. Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008;73:465–72.
52. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894–902.
53. Roark EF, Keene DR, Haudenschild CC, et al. The association of human fibulin-1 with elastic fibers: an immunohistological, ultrastructural, and RNA study. *J Histochem Cytochem* 1995;43:401–11.
54. Neiman M, Hedberg JJ, Dönnens PR, et al. Plasma profiling reveals human fibulin-1 as candidate marker for renal impairment. *J Proteome Res* 2011;10:4925–34.
55. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.

## SAMAL TEEMAL EESTI ARSTIS VAREM ILMUNUD

Luman M. Kontrastaine kahjulikud toimed, kontrastainehetropaatia. *Eesti Arst* 2007;86:659–64.