

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ФАКТОРЫ РИСКА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Сагынбаева Г.А., Ибрагимова Т.М., Звенцова В.К., Калиев Р.Р.

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Современная медицина широко использует разнообразные лечебно-диагностические процедуры с использованием рентгеноконтрастных средств. В связи с чем появилась проблема развития рентгеноконтрастной нефропатии. Рядом авторов выделяется несколько факторов риска, таких как возраст пациента, сопутствующий сахарный диабет, анемия, исходная почечная недостаточность и др. Но несмотря на большое количество клинических исследований, многие вопросы контраст-индуцированной нефропатии до настоящего момента остаются не вполне ясными, что приводит к необходимости дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, контрастные вещества, ХБП, сахарный диабет.

БӨЙРӨКТӨРДҮН КОНТРАСТ-БАЙЛАНЫШКАН КУРЧ БУЗУЛУУСУ. ТОБОКЕЛДИК ФАКТОРЛОРУ.

Сагынбаева Г.А., Ибрагимова Т.М., Звенцова В.К., Калиев Р.Р.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Заманбап медицина рентген-контрасттык каражаттарды пайдалануу менен ар кандай дарылоо-дарт аныктоо жолдорун кенири пайдаланат. Ушуга байланыштуу рентген-контрасттык нефропатиянын өнүгүш көйгөйү пайда болду. Бир катар авторлор тарабынан бейтаптын курагы, коштоочу кант диабети, аз кандуулук, болгон бөйрөк жетишсиздиги ж.б. ушул сыяктуу бир нече козгоочу факторлору бөлүнөт. Бирок сандаган клиникалык изилдөөлөргө карабастан, контрастка байланыштуу нефропатиянын көптөгөн маселелери азыркы учурга чейин толук түшүнүктүү боло элек, мындай жагдай бул жаатта андан аркы изилдөөлөрдүн зарылчылыгына алып келет.

Негизги сөздөр: контрасттка-байланыштуу нефропатия, контрасттык заттар, ОБО, кант диабети.

CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY. RISK FACTORS.

Sagynbaeva G.A., Ibragimova T.M., Zvenzhova V.K., Kaliev R.R.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva
Bishkek c., the Kyrgyz Republic

Resume. Modern medicine makes extensive use of a variety of therapeutic and diagnostic procedures using contrast media. In this connection, there was a problem of development of X-ray contrast nephropathy. Several authors highlighted several risk factors, such as patient age, concomitant diabetes mellitus, anemia, kidney failure initial and others. But in spite of the large number of clinical studies, many questions of contrast-induced nephropathy to the present day are not quite clear, that it leads to the need for further research in this area.

Keywords: contrast-induced nephropathy, contrast agents, CKD, diabetes mellitus.

В настоящее время наблюдается рост частоты использования контрастных средств при разнообразных диагностических и лечебных процедурах. По данным Американской ассоциации сердца, только в 2003 г. было проведено примерно 1 млн. 414 тыс. коронарной ангиографии (АНА HDSS 2006). Параллельно с этим отмечается увеличение случаев развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

Нефропатия, обусловленная рентгеноконтрастными средствами (РКС), проявляется острым нарушением почечной функции, которая определяется, как повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0.5 мг/дл (44.2 мкмоль/л), и уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после введения йодированного контрастного агента в течение 48-72 часов при отсутствии других причин [8,31]. По данным клиники Мауо, частота развития КИН среди 7586 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), составила 3.3% [32]. В то же время в относительно небольшом исследовании McCullough P.A. и соавт. [11],

где были проанализированы данные 1826 пациентов, подвергавшихся ЧКВ, КИН была зарегистрирована в 14.5% случаев, а гемодиализ в этих двух исследованиях потребовался в 0.7% и 0.3%, соответственно.

Многофакторный анализ и крупные исследования показали, что, независимо от исходного уровня функции почек, развитие КИН является причиной роста внутрибольничных заболеваемости, смертности, стоимости медицинского обслуживания и длительности сроков пребывания в стационаре. Таким образом, развитие острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие КИН, является фактором ухудшающим прогноз.

Факторы риска контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Перед проведением рентгеноконтрастных исследований (РКИ) необходимо определять группы пациентов, имеющих факторы риска развития КИН. Наиболее важными факторами риска развития КИН, связанными с пациентом, являются: исходная почечная недостаточность, сахарный диабет (СД), возраст старше 70 лет, гиповолемия, гипотензия, низкий сердечный

выброс, сердечная недостаточность, пересадка почки в анамнезе, гипоальбуминемия (< 35 г/л), анемия и прием нефротоксичных лекарств.

Из факторов, связанных с вмешательством, особенно нужно выделить высокую осмолярность контрастного вещества (КВ), ее большой объем и интраартериальное введение, а также повторные рентгенохирургические операции в течение 72 часов. Значимость вышеперечисленных факторов риска неоднократно обсуждалась и была подтверждена многими исследованиями [7, 9, 11, 32, 36].

Mehran R. и соавт. в 2004 году разработали и валидизировали прогностическую шкалу риска КИН у больных, перенесших ЧКВ [26], у которых имеется не один, а несколько факторов риска развития данного осложнения. Алгоритм расчета риска по шкале Mehran R. представлен в табл.1.

Исходная почечная недостаточность.

Установлено, что наличие хронической болезни почек (ХБП) с СКФ <60мл/мин/1,73м² наиболее важный фактор риска КИН [7, 9, 11, 26, 32].

Повышение уровня сывороточного креатинина – критический фактор риска развития КИН. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты исследования Hall K.A. и соавт. [15]. Так, при исходном уровне креатинина менее 1.2 мг/дл после ангиографии КИН развилась всего в 2%, в то же время у пациентов с содержанием креатинина сыворотки крови от 1.4 до 1.9 мг/дл частота развития КИН возрастала до 10.4%, а у лиц с креатинином более 2.0 мг/дл – до 62%.

Вместе с тем, знание одного уровня креатинина сыворотки крови недостаточно для оценки риска развития

КИН, так как его величина может широко варьировать в зависимости от пола, возраста, мышечной массы больного и не всегда отражает степень почечной дисфункции. Для более точной оценки ренальной функции необходимо определять и другие показатели, в частности, данные клиренса креатинина. Так, было показано [27], что пациенты с нормальным уровнем креатинина, но с низкой СКФ имели более высокий риск развития нефропатии.

Шульженко Л.В. и соавт. [2], исследуя 1159 больных, перенесших ЧКВ с имплантацией стандартного металлического стента, показали, что частота развития ОПН значимо возрастала по мере падения СКФ и не зависела от типа установленных стентов.

Сахарный диабет. В многочисленных исследованиях [7, 26, 32, 30] СД определен как один из значимых и независимых факторов риска развития КИН. Частота возникновения данного осложнения у больных СД колеблется от 5.7 до 29.4% [30, 21, 5]. Учитывая высокую распространенность диабета в общей популяции и его способность вызывать широкий спектр сердечно-сосудистой патологии, пациенты, страдающие СД, часто подвергаются различным контрастным исследованиям с целью диагностики и определения тактики лечения. Интересно отметить, что вероятность КИН у больных СД возрастает даже при сохраненной функции почек [4]. По данным Dargas G. и др. [18] среди 7230 пациентов с или без ХБП, которым впервые проводилось ЧКВ поражение почек было обнаружено у 19.2% пациентов с ХБП и 13.1% пациентов без ХБП. При этом отмечено, что не только длительность пребывания в стационаре, частота осложнений, но и однолетняя смертность была значительно выше у пациентов с исходно сниженной

Таблица 1.
Шкала риска развития КИН после ЧКВ

Факторы риска	Индекс по шкале
Гипотензия	5
Применение ВАБК	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст более 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного вещества	1 на каждые 100 мл
Креатинин сыв. крови более 1.5мг/дл или СКФ (по MDRD) менее 60 мл/мин/1.73м ²	4 2 при СКФ от 40 до 60 4 при СКФ от 20 до 40 6 при СКФ менее 20
	Все набранные индексы суммируются

Оценка риска по шкале

Суммарный индекс	Риск КИН	Риск гемодиализа
Не более 5	7,5%	0,04%
От 6 до 10	14%	0,12%
От 11 до 16	26,1%	1,09%
Более 16	57,3%	12,6%

Примечание: ВАБК-внутриартериальная контурпульсация; СКФ (по MDRD) – скорость клубочковой фильтрации (по Modification of Diet in Renal Disease Study).

СКФ, одновременно страдающих СД, дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью.

Наличие других факторов риска, таких как почечная недостаточность или протеинурия, у больных СД еще больше увеличивает шанс развития КИН. По данным Berns A.S. с соавт. [8] КИН у выявлена у 27% больных, страдающих СД с исходным уровнем креатинина от 2.0 до 4.0 мг/дл и у 81% - с исходным уровнем креатинина более 4.0 мг/дл. Торрак О. и соавт. [36], разделив пациентов по уровню глюкозы отмечает, что КИН обнаружена у 5.5% пациентов с нормальным уровнем глюкозы и у пациентов в преддиабетном состоянии 11.4% случаев, а у больных с СД ее выявляемость составила 20% случаев. Таким образом, сочетание СД и почечной недостаточности прогностически оказывается более неблагоприятным.

Застойная сердечная недостаточность и нестабильность гемодинамики. Наличие сердечной недостаточности III-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца характеризуется повышенным риском появления КИН [9, 26, 32, 30].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней локализации, как хорошо известный фактор ухудшения гемодинамики, так же как гипотензия во время ангиографии, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации были независимыми причинами возникновения КИН у пациентов во время первичного ЧКВ [26, 24].

Jin Wi и соавт. [16] провели исследование, целью которого было оценить прогностическую шкалу риска КИН по Мехран R. и отдаленные клинические результаты у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ при дисфункции почек. Результаты показали, что у пациентов в группах повышенного риска значительно чаще наблюдались сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, включая повторный инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт и внезапную смерть в течение двух лет после КИН.

В исследовании Stylianos A. и соавт. [34] 644 пациентам с ОИМ и острой сердечной недостаточностью, было проведено ЧКВ и оценена связь между фракцией выброса левого желудочка и СКФ. Первичной конечной точкой исследования были неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, развившиеся в течение первого года после процедуры (внезапная смерть, повторный инфаркт миокарда и кровотечение). Показано, что у лиц ОИМ без острой левожелудочковой сердечной недостаточности с КИН кардиоваскулярные осложнения в течение года выявлялась лишь в 7% случаев, в то время как у больных с осложненным течением ОИМ - у 38%. Таким образом, снижение насосной функции сердца служит причиной развития КИН, а шкала риска КИН по Mehran R. имеет большое прогностическое значение для пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ при дисфункции почек.

Пожилой возраст ассоциируется с постепенным спадом функции почек, что по некоторым данным также является независимым фактором развития КИН [27, 13].

Анемия относят к общепринятым факторам риска угрозы КИН. В исследовании Nikolsky E. и соавт. состоящем

из 6773 больных, последовательно перенесших ЧКВ, при многофакторном регрессионном анализе исходно низкий гематокрит был определен, как независимый предиктор возникновения КИН [29]. При этом также выявлено, что частота развития КИН увеличивалась по мере снижения СКФ. Следовательно, низкие базовые уровни СКФ и гемоглобина являются независимыми предикторами КИН.

Состояние после трансплантации почки. Ahuja T.S. с соавт. [3] ретроспективно оценили результаты исследований с введением контраста у 144 пациентов с функционирующим почечным аллотрансплантатом. Оказалось, что в целом по группе частота КИН составила 21.2% и была особенно высока (42.8%) среди тех, кто не имел адекватной гидратации перед контрастным исследованием.

В противоположность вышеприведенным данным в исследовании Haider M. и соавт. [14] ретроспективно проанализировали 124 пациента с пересаженными почками в период с января 2002 года по декабрь 2013 года. Из 124 пациентов у 7 (5.64%) обнаружена КИН. Частота КИН у реципиентов почечного трансплантата была низкой (5.6%). Это низкая частота может быть связана с высоким базовым уровнем СКФ и использованием низкоосмолярного КВ. Таким образом, вопрос остается спорным, необходимо дальнейшее изучение состояния после трансплантации почек как фактора риска КИН.

Объем вводимого при исследовании КВ имеет первостепенное значение в развитии КИН [5]. Это главный, поддающийся изменению, фактор риска КИН. Однако, рост сложности коронарных вмешательств неизбежно вызывает увеличение объема использования контрастных агентов во время процедуры, и, следовательно, увеличивает риск КИН. Корреляционная связь между величиной вводимого КВ и частотой КИН была зарегистрирована во многих исследованиях, как правило, суммарное количество, введенного пациентам индикатора, у которых в последствии развилась КИН, было больше, чем у больных которым вводили меньшее количество контраста [22, 26, 23, 12]. Существует правило, объем контрастного вещества (в мл), не должен превосходить СКФ более чем в два раза, то есть пациентам с тяжелой ХБП при проведении коронарной ангиографии (КАГ) целевым количеством вводимого КВ будет не более 30 мл, а при последующем проведении не более 100 мл. Таким образом, объем контрастных средств служит независимым предиктором КИН. Согласно данным McCullough P.A. и соавт. [11], риск КИН минимален у больных, получивших менее 100 мл контрастного материала.

Тип контрастного вещества. Используемые в настоящее время контрастные средства, представляют собой производные бензойной кислоты, которые имеют существенные различия в химических свойствах, включая количество молекул йода, содержание натрия и осмолярные свойства состава. Эти свойства определяют такие характеристики КВ, как осмотическая концентрация раствора, степень ионизации и вязкость. Контрастные материалы классифицируют в зависимости от их осмолярности на высоко- (около 2000 мОсм/кг), изо- (290 мОсм/кг), низкоосмолярные (600-800 мОсм/кг). Осмолярность КВ (табл. 2), представленных на

Таблица № 2.
Свойства контрастных веществ

Наименование	Осмолярность	Степень ионизации
Диатризоат	Высокая	Ионный мономер
Йоталамат	Высокая	Ионный мономер
Йокситаламат	Высокая	Ионный мономер
Йоксаглат	Низкая	Ионный димер
Йогексол	Низкая	Неионный мономер
Йопаמידол	Низкая	Неионный мономер
Йоверсол	Низкая	Неионный мономер
Йопромид	Низкая	Неионный мономер
Йобитридол	Низкая	Неионный мономер
Йомепрол	Низкая	Неионный мономер
Йодиксанол	Изо	Неионный димер

фармацевтическом рынке, снизилась до физиологических значений за последние 40 лет. Так, в 50-х годах прошлого века применяли только КВ с осмолярностью в 5-8 раз превышающей осмолярность плазмы крови. В 80-е годы появились низкоосмолярные вещества, такие как йогексол, йопаמידол и йоксаглат, имеющие осмолярность всего в 2-3 раза выше, чем у плазмы крови. В 90-х годах были разработаны изоосмолярные вещества (йодиксанол), имеющие такую же осмолярность, как и плазма крови [1].

К настоящему времени проведено много изысканий, сравнивавших различные контрастные материалы. Barrett V.J. и соавт. [6] еще в 1993 году опубликовали метаанализ 31 рандомизированного исследования, где показано, что у больных с исходной почечной недостаточностью использование низкоосмолярных КВ более предпочтительнее. В рандомизированной многоцентровой работе Rudnick M.R. с сотр. [33] сравнили низкоосмолярный неионный контраст йогексол и высокоосмолярный ионный маркер диатризоат у 1196 больных, перенесших коронарную ангиографию. Острое токсическое повреждение почек наблюдалось у 7% больных, получивших диатризоат, по сравнению с 3% у больных, получивших йогексол ($P < 0.002$). В ходе анализа данных 16 рандомизированных контролируемых исследований, включивший в себя 2727 пациентов, сопоставлена нефротоксичность у изоосмолярного контрастного препарата йодиксанола и низкоосмолярных контрастных агентов [10]. Пик подъема креатинина в течение трех дней после введения контрастного раствора был значительно меньше среди больных, получивших йодиксанол и соответственно у данной категории больных КИН возникла значительно реже. В двух исследованиях RECOVER [17] и ICON [25] пациенты с ХБП были рандомизированы в отношении введения изоосмолярного йодиксанола и низкоосмолярного йоксаглата. Частота КИН в работе RECOVER оказалась значительно ниже в группе больных, получивших йодиксанол – 7.9% по сравнению с 17.0% в группе йоксаглата ($P = 0.021$), но в проекте ICON разница к меньшей частоте КИН в группе йодиксанола не достигла уровня значимости (16.2% против 24.2% в группе йоксаглата, $P = 0.285$). В рекомендациях Американского колледжа кардиологов/

Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ОКС также рекомендуют использовать изоосмолярные вещества (класс I, уровень доказательности A). Таким образом, использование изоосмолярного КВ йодиксанола реже приводит к развитию КИН.

Также, одним из важных факторов риска КИН является путь введения. До настоящего времени исследований, прямо сравнивающих внутривенные и внутриартериальные пути введения, не проводили, но отмечается более высокая частота развития почечных осложнений после внутриартериального нагнетания КВ. Необходимо учитывать, что внутривенно КВ назначают при выполнении компьютерной томографии пациентам со стабильной гемодинамикой и количество введенного КВ меньше, чем при ангиографии. Соответственно, почки получают меньшую нагрузку КВ. Концентрация КВ успевает снизиться вследствие разведения при внутривенной инъекции к моменту прохождения через почки. Так, в работе Katzberg R.W. и соавт., лишь у 5% пациентов с ХБП I-III стадии при проведении компьютерной томографии развилась КИН [20].

При внутриартериальном применении КВ, по различным данным, частота проведения процедур, направленных на замещение функции почек выше и составляет 0,7% [22] у пациентов в общей популяции, до 7% у больных с ХБП (58). Следовательно, риск развития КИН значительно ниже при внутривенном попадании КВ.

Риск развития КИН, ассоциированный с использованием нефротоксичных препаратов, сложно поддается точной оценке. Эксперты единогласно не рекомендуют назначить нефротоксичные средства накануне применения КВ и в первые 48 ч после него [24].

Таким образом, методы коронароангиографии и ЧКВ для диагностики и лечения коронарной болезни сердца требуют огромного внимания врачей к проблеме осложнений инвазивной процедуры. Определение пациентов группы высокого риска, максимальная коррекция модифицируемых факторов риска позволит значительно снизить количество контрастиндуцированных осложнений. Разработка способов, предотвращающих развитие КИН, и сегодня остается одной из главных задач кардиологов и интервенционных хирургов. Несмотря

на проведение большого количества посвященных этой проблеме клинических исследований, многие вопросы патогенеза, профилактики КИН до настоящего момента остаются не вполне ясными, что определяет необходимость дальнейших поисков в этой области.

Литература:

1. Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Тер.архив* 2013; том 85. №6: стр. 90-95.
2. Шульженко Л.В., Периуков И.В., Батыралиев Т.А. Контраст-индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику. *Интервенц. Кард.* 2010; 20: 47-59.
3. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol.* 2000 Jul;54(1):11-14.
4. Bachorzewska Gajewska, J.S. Malyszko et al. Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention. *Nephrology* 2006; Vol.11, (6): P. 549-554.
5. Bagshaw S.M., Culleton B.F. Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol.* 2006; 54:109-129.
6. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-178.
7. Bartholomev B.A., Harjai K.J., Dukkipati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a metod for risk stratification. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93:1515-1519.
8. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36:730-740.
9. Brown J.R., Devries J.T., Piper W.D., et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary intervention can be predicted. *Am. Heart. J.* 2008; 155: 260-266.
10. McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A. et al. A metaanalysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48:692-699.
11. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am. J. Med.* 1997; 103: 368-375.
12. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D., et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1068-1073.
13. Gruberg L., Mints J.S., Mehran R et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1542-1548.
14. Haider M., Yessayan L., Venkat K.K., et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients. *2015 Mar;47(2):379-383.*
15. Hall K.A., Wong R.W., Hunter G.C. et al. Contrast-induced nephrotoxicity: The effects of vasodilator therapy. *J. Surg. Res.*, 1992; 53: 317-320.
16. Jin Wi, Young-Guk Ko, Dong-Ho Shin et al. Prediction of contrast-induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the Mehran risk score. *Clin Cardiol.* 2013; 36(1):46-53.
17. Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: The RECOVER study: A randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 924-930.
18. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention is relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 13-19.
19. Katholi R.E., Woods W.T. Jr., Taylor G.J. et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney. Dis.* 1998; 32: 64-71.
20. Katzberg R.W., Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: Fact or fiction? *Radiol. Clin. North. Am.* 2009; 47: 789-800.
21. Kurnik B.R., Allgren R.L., Genter F.C. et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31: 674-680.
22. Levy E.M., Viscoli C.M., Horvitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494.
23. Lindsay J., Apple S., Pinnow E.E. et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 59: 338-343.
24. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780-1785.
25. Mehran R. ICON-A prospective, randomized, placebocontrolled trial of ioxaglate versus iodixanol in patients at increased risk for contrast nephropathy. *Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, 2006; 3:10.
26. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393-1399.
27. Mehran R. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006. № 100: 11-15.
28. Messana J.M., Cieslinski D.A., Humes H.D. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren. Fail.* 1990;12: 75-82.
29. Nikolsky E., Mehran R., Lasic Z. et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.*, 2005; 67: 706-713.
30. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barret B.J. et al. Contrast material -induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *New Engl. J. Med.* 1989; 320: 143-149.
31. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1237-1242.
32. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
33. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995; 47: 254-261.
34. Stylianos A. Pyxaras, Gianfranco Sinagra, Fabio Mangiacapra, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am. J. Cardiology* 2013; 111(5): 684-68.
35. Thomsen H.S., Morcos S.K., Contrast media and the kidney: European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines. *Br.J. Radiol.* 2003; 76: 513-518.
36. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am.J. Med. Sci.* 2007; 334:283-290.