

## КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА.

Доморадская А.И.

За последние годы произошло резкое увеличение числа исследований, в которых применяются йодсодержащие контрастные средства [1, 2]. Доступность современных контрастных препаратов с меньшей токсичностью в сочетании с растущей популяцией лиц пожилого возраста привела к увеличению числа пациентов, подвергающихся исследованиям с применением контрастных веществ [3, 4]. Несмотря на появление более новых и безопасных йодсодержащих контрастных средств, риск развития нефропатии остается одной из важных проблем. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого расстройства, изучены не полностью. Контраст-индуцированную нефропатию связывают с увеличением заболеваемости, смертности, частоты сосудистых осложнений и продолжительности госпитализации [6].

г. Москва, Россия.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, йодсодержащие контрастные вещества, факторы риска, гидратация

## CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY: RISK FACTORS

Domoradskaya A.I.

During the last years there was a rapid growth of examinations with contrast media (CM) use. Availability of high end CM with a lower toxicity in allied with growing aging population leads to the increase of number of patients undergoing enhanced examinations. In spite of appearance of a new and safer CM risk of contrast induced nephropathy (CIN) is an important problem. Pathophysiological mechanism which are underlying in the bottom of this pathology is studied incompletely. CIN is related with growth of morbidity, mortality, frequencies of vascular complications and prolongation of hospital stay.

Moscow, Russia

Key words: contrast induced nephropathy, iodinated contrast media, risk factors, hydration

С внедрением в медицинскую практику высокотехнологичных методов исследования применение рентгеноконтрастных средств (РКС) стало неотъемлемой частью диагностического процесса в обследовании пациентов с различными поражениями органов и систем, в том числе: с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми, урологическими и онкологическими заболеваниями.

Со времени первого сообщения о визуализации мочевыводящих путей в 1923 году произошло резкое увеличение числа исследований, в которых применяются йодсодержащие контрастные средства [1, 2]. Доступность современных контрастных препаратов с меньшей токсичностью в сочетании с растущей популяцией пациентов пожилого возраста привела к увеличению числа пациентов, подвергающихся исследованиям с применением контрастных веществ [3, 4]. Подсчитано, что каждый год

около 60 миллионов пациентов по всему миру подвергаются диагностическим и терапевтическим исследованиям с использованием контрастных веществ (КВ) [4]. За последние двадцать лет число диагностических катетеризаций сердца в США почти утроилось [2], в отношении других исследований наблюдается схожая тенденция [3]. В РФ тоже происходит рост инсталлированного оборудования и расширение показаний к исследованиям и интервенционным вмешательствам.

Несмотря на появление более новых и безопасных йодсодержащих контрастных средств, риск развития контраст-индуцированной нефропатии остается одной из важных проблем. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) обычно определяется как увеличение в сыворотке содержания уровня сывороточного креатинина (SCr)  $\geq 44,2$  мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на  $\geq 25\%$  от исходного

**Таблица №1. Распространенность КИН у пациентов с сопутствующей патологией.**

Влияние КИН на внутригоспитальные исходы у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)		
	Пациенты с КИН	Пациенты без КИН
<b>Пациенты с ХЗП*</b>		
Смерть	6,3%	0,8%
Сердечная смерть	4%	0,5%
Серьезные сердечно-сосудистые осложнения	9,3%	1,1%
Нахождение в стационаре после ЧКВ (дни)	6.8±7,1	2,3±2,5
<b>Пациенты без ХЗП</b>		
Смерть	2,5%	0.1%
Сердечная смерть	2,0%	0,0%
Серьезные сердечно-сосудистые осложнения	6,8%	0,9%
Нахождение в стационаре после ЧКВ (дни)	3,6±5,1	1.8±2.4

\*ХЗП – хроническое заболевание почек

уровня после введения контрастного вещества. Она наступает через 24-48 часов, пик подъема наблюдается через 3 –5 дней после введения КВ при отсутствие «альтернативных причин» для повышения уровня креатинина [5, 6]. Патологические механизмы, лежащие в основе этого расстройства, изучены не полностью, но в настоящее время большое значение придают нарушениям почечной гемодинамики и прямому влиянию КВ на почечные каналцы. КИН обычно не имеет олигурического характера, но может сопровождаться и умеренной протеинурией [10, 11]. Так как число исследований с применением РКС с каждым годом продолжает увеличиваться, даже низкий процент осложнений отмечается у все большего числа пациентов. Частота развития КИН у общей популяции пациентов не велика и составляет 3% , у пациентов высокого риска она может достигать до 50% [7].

КИН связывают с увеличением заболеваемости, смертности, частоты сосудистых осложнений и продолжительности госпитализации [6]. Не ясно, является ли КИН непосредственной причиной таких исходов или она обнажает скрытую почечную патологию, саму по себе связанную с неблагоприятными исходами [8, 9], (см таблицу 1).

Распространенность КИН увеличивается у пациентов с множественной сопутствующей патологией. Бартоломью с соавторами разработали клиническую систему оценки в баллах для прогнозирования риска развития КИН после чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА) [12]. Используя базу данных из 20 479 пациентов, были присвоены баллы риска каждому из предполагаемых независимых факторов риска развития КИН, включая расчетный клиренс

креатинина < 60 мл/мин, использование внутриаортальной баллонной помпы, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по экстренным показаниям, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, заболевания периферических сосудов и объем КВ > 260 мл. Прирост общего количества баллов риска сопровождался существенным увеличением риска развития КИН [12]. Для оценки рисков так же часто используется «шкала Мехран» [13].

#### **Другие факторы риска развития КИН**

Вопреки значительному количеству исследований сохраняются противоречия и расхождения во мнениях в отношении факторов риска КИН, использования КВ и нефротоксических эффектов рентгеноконтрастных средств на почки [14]. Пытаясь документировать текущее понимание КИН и разработать стратегии для предупреждения этого состояния, Европейское общество урогенитальной радиологии (ЕОУР) организовало Комитет по безопасному применению контрастных веществ, чтобы сосредоточить внимание на эффектах влияния КВ на функцию почек [14]. Основываясь на результатах опросника, посланного членам ЕОУР и экспертам в этой области, были идентифицированы предрасполагающие и связанные с процедурой факторы риска и опубликованы простые рекомендации по использованию КВ, которые можно найти в сети Internet на сайте ЕОУР ([www.esur.org](http://www.esur.org))

#### **Доза контрастных веществ**

Большие объемы КВ ассоциируются с ростом распространенности КИН [15]. Эксперты в данной области считают, что следует использовать меньшие объемы необходимых для визуализации КВ, так как риск КИН увеличивается с

увеличением доз КВ, что, в частности, как было показано в исследовании RECOVER, при объеме КВ  $\geq 140$  мл возрастает риск развития КИН [17]. Признанный эксперт в области изучения КИН Меран и соавторы [13] подтвердили, что объем контрастного вещества является независимым фактором риска КИН. На сегодня нет единого мнения по поводу оптимальной минимальной дозы КВ [14].

При внутриаартериальном введении КВ были предложены расчеты возможных лимитов исходя из того, что доза КВ в граммах йода должна быть равна в цифровом выражении СКФ (мл/мин). Например у пациента с СКФ 60 мл/мин расчетная доза КВ при концентрации йода 320 равна 187,5 мл [28]. Эти рекомендации не могут быть напрямую применены к использованию КВ при КТ или внутривенной урографии. [29].

#### **Осмолярность контрастных веществ**

У пациентов с имеющейся почечной дисфункцией риск развития КИН был выше, когда использовались высокоосмолярные КВ, по сравнению с низкоосмолярными КВ [18.]. Для профилактики развития КИН ЕОУР рекомендует использовать низко- или изоосмолярные КВ. В ряде исследований было доказано, что у пациентов высокого риска изоосмолярные КВ менее нефротоксичны, чем низкоосмолярные КВ [19, 20, 26, 27], но наряду с этим существует ряд исследований, в которых достоверной разницы между изоосмолярным препаратом и препаратами сравнения установлено не было [32, 33]. Необходимы дальнейшие работы для подтверждения этого положения.

#### **Тип контрастного вещества**

Данные целого ряда исследований свидетельствуют о том, что частота развития КИН при применении низкоосмолярных КВ ниже, чем при применении высокоосмолярных КВ у пациентов группы риска КИН. Например, в одном крупном рандомизированном исследовании у пациентов с заболеванием почек острая почечная недостаточность развивалась в 3,3 раза чаще, если им вводили высокоосмолярное КВ (диатризоат), а не низкоосмолярное КВ (йогексол) [23].

Аспелин и соавторы [24] сравнили нефротоксичные эффекты контрастных веществ с осмолярностью равной осмолярности крови (йодиксанол) с эффектами низкоосмолярного КВ (йогексол) у больных с сахарным диабетом и нарушением почечной функции, которые перенесли коронарную или аортобедренную ангиографию. Частота КИН в этом рандомизированном проспективном мультицентровом исследовании составила 3% у пациентов, получавших изоосмолярное КВ, и 26% – у пациентов, получавших низкоосмолярное КВ йогексол ( $P = 0,002$ ). Более того, частота наиболее тяжелых случаев КИН (повышение  $SCr > 1$  мг/дл или  $> 88$  мкмоль/л) составила 0% среди пациентов,

получавших изоосмолярное КВ, в сравнении с 15% пациентов, получавших низкоосмолярное КВ. После этого исследования было проведено большое количество исследований по изучению роли осмолярности в развитии КИН. Одно из них – исследование RECOVER [17]. Это исследование было спланировано для сравнения нефротоксичности изоосмолярного неионного димера йодиксанола и ионного димера йоксаглата. Пациенты получали йодиканол или йоксаглат при коронароангиографии или ЧКВ. Первичной точкой было определение частоты КИН (повышение уровня  $[SCr] \geq 25\%$  или  $\geq 0.5$  мг/дл ( $44.2$  mol/l)). Так же определялась частота КИН различных групп пациентов: с серьезным нарушением функции почек (СКФ  $< 30$  мл/мин), с диабетом, пациенты, получившие большие дозы КВ  $\geq 140$  мл). По результатам исследования, частота КИН была статистически достоверно гораздо ниже в группе йодиксанола (7.9%), чем в группе йоксаглата (17.0%;  $p = 0.021$ ). Кроме того, частота КИН была статистически достоверно ниже у пациентов с нарушенной функцией почек ( $p = 0.023$ ) с сопутствующим диабетом ( $p = 0.041$ ), или у пациентов  $\geq 140$  мл КВ ( $p = 0.038$ ).

В ряде работ было показано, что КИН может иметь место и при внутривенном введении КВ [25, 30].

В работе Nguyen S.A et.al [25] были продемонстрированы преимущества изоосмолярного димера йодиксанола у пациентов с нарушенной функцией почек при проведении КТ.

Частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола по сравнению с группой йопромида (8,5 против 27,8%;  $p = 0,012$ ) [25].

Интересна работа F. Hernandez с соавторами «Защита почек у пациентов с диабетом при ЧКВ: действительно ли важна осмолярность контрастного вещества?». В этой работе при сравнении с йоверсолом со статической достоверностью было показано преимущество Визипака в защите почек у пациентов с диабетом при проведении коронароангиографии. Интересно, что в отдельную часть исследования, выделены пациенты с проведением ЧКВ.

При использовании йоверсола КИН развивалась в 13,5% случаев против 2% случаев на Визипаке.

Vin Nie с соавторами в 2008 году в исследовании «Сравнение безопасности и эффективности йодиксанола и йопромида у пациентов с хронической почечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование» [27]. Эта работа интересна тем, что были поставлены задачи оценить сразу несколько конечных точек, при сравнении изоосмолярного йодиксанола и низкоосмолярного йопромида:

Первичные:

Определить частоту КИН (СКФ  $\geq 0,5$  мг/дл или  $\geq 25\%$  выше исходных значений до 3 дней).

Вторичные:

- Средний пик КС
- Определение независимых факторов риска для КИН
- Частота серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (MACE) на госпитальном этапе и до 30-го дня после выписки
- Качество полученной диагностической информации

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

Частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола по сравнению с группой йопромидом (5,7% против 16,7%;  $p = 0,011$ ).

**Независимые факторы риска развития КИН в этом исследовании:**

- Базовый уровень КЛК (или 2,21, 95% CI 1,25 – 3,47;  $p = 0,031$ );
- Использование йопромидом ( $p = 0,024$ ),
- Объем КВ ( $p = 0,038$ )
- Общие сердечно-сосудистые реакции (MACE) возникали значительно реже при использовании йодиксанола, чем йопромидом (1,9% к 8,8%;  $p = 0,025$ )
- Йодиксанол: 2 реакции у 1 пациента,
- Йопромид: 9 реакций у 6 пациентов

Заметной разницы в диагностической эффективности между йодиксанолом 320 и йопромидом 370 не отмечалось

В работе ACTIVE были получены данные за более низкую нефротоксичность низкоосмолярного препарата по сравнению с изоосмолярным препаратом [31].

Таким образом, на сегодня существует ряд работ, в которых показаны преимущества изоосмолярного КВ, а также ряд работ, в которых достоверной разницы между изоосмолярным препаратом и препаратами сравнения выявлено не было [32, 33, 34]. Пока в рекомендациях ЕОУР предлагается использовать как низкоосмолярные, так и изоосмолярные вещества.

Рекомендованные меры профилактики КИН у пациентов группы риска.

**Выявление больных с почечной недостаточностью**

Важнейшим первым шагом на пути к уменьшению частоты развития КИН является выявление больных, входящих в группу высокого риска этого заболевания. Члены Европейского общества урогенитальной радиологии (ЕОУР), также как и эксперты в области КИН, согласны, что имеющееся повышение уровня SCr, особенно у больных с диабетической нефропатией, – наиболее важный фактор риска КИН [14].

Поскольку исследования SCr могут быть дорогостоящими и трудоемкими, и, кроме того, этот тест не является рутинным для всех учреждений, были найдены альтернативные методы выявления пациентов группы риска.

Чтобы определить возможность идентификации пациентов с низким риском патологического SCr, на 673 взрослых пациентах, которым планировалось проведение КТ, был опро-

шан простой опросник из 11 вопросов, разработанный для выявления больных, имеющих в анамнезе нарушения функции почек. Шесть вопросов, с наибольшей вероятностью связанных с повышенными значениями SCr, касались наличия почечного анамнеза, протеинурии, хирургических операций на почках, артериальной гипертензии, подагры и сахарного диабета [14]:

1. Вам когда-нибудь говорили, что у Вас есть проблемы с почками?
2. Вам когда-нибудь говорили, что у Вас белок в моче?
3. Были ли у Вас операции на почках?
4. Есть ли у Вас артериальная гипертензия?
5. Есть ли у Вас подагра?
6. Есть ли у Вас сахарный диабет?

Положительный ответ на любой из этих 6 вопросов указывает на необходимость исследования SCr. Сегодня при наличии факторов риска, согласно рекомендациям ЕОУР, до исследования необходимо не просто измерить значения SCr, но и рассчитать скорость клубочковой фильтрации по одной из следующих формул:

Метод Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг} / \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,81$$

$$\times (0,85 \text{ для женщин})$$

Метод MDRD:

$$\text{СКФ} = 186,3 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин})$$

$$\times (1,21 \text{ для афроамериканцев})$$

Отмена приема нефротоксичных препаратов за 24 часа до исследования необходимо избегать одновременного назначения нефротоксичных препаратов по крайней мере за 24 часа до введения КВ [14]. Показано, что прием нестероидных противовоспалительных средств связан с риском развития КИН [14], так же как и прием других нефротоксичных препаратов. Нужно помнить о том, что у пациентов с диабетом, принимающих метформин, существует риск развития лактоацидоза, который может возникнуть на фоне сниженной функции почек, поэтому, по рекомендациям ЕОУР, если у пациента КЛКр от 30 до 60 мл /мин, метформин нужно отменить за 48 часов до исследования. Если КЛКр выше 60 мл/мин, пациент может продолжать прием метформина, у пациентов с КЛКр ниже 30 мл/мин метформин не одобрен в большинстве стран. В статье профессора Волгиной говорится о том, что многочисленные другие лекарственные препараты, например, пенициллины, сульфаниламиды могут также индуцировать острый тубулоинтерстициальный нефрит, тогда как аминогликозидные антибиотики проявляют прямой нефротоксический эффект, особенно при их комбинации с фуросемидом. Циклоспорин А представляет собой прямой клеточный токсин, повреждающий функцию эндотелия, а также лизосом как в проксимальных, так и в дистальных канальцах,

вызывая тубулоинтерстициальные изменения [35].

#### Обеспечение адекватной гидратации

У обезвоженных пациентов наблюдается снижение показателей почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Поэтому предполагается, что гидратация до и после инъекции КВ будет эффективной в связи с ее влиянием на увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что может противодействовать гемодинамическим изменениям, вызываемым КВ [22]

ЕОУР рекомендует прием, по меньшей мере, 100 мл жидкости в час в виде питья (воды) или внутривенно (обычный физиологический раствор). Прием следует начинать за 4 ча-

са до исследования и продолжать в течение 24 часов после введения КВ [14]. В странах с жарким климатом объемы жидкости должны быть увеличены.

Таким образом, КИН является грозным осложнением, связанным с применением РКС, значительно увеличивающим коморбидность и летальность у пациентов из группы риска, особенно при внутриартериальном пути введения КВ. Патофизиология этого состояния сложна, до конца не изучена и является многофакторной. Эффекты факторов риска могут суммироваться. К сожалению, многие из этих факторов весьма характерны для пациентов, требующих диагностических исследований и интервенционных вмешательств.

#### Список литературы:

- Waybill M.M., Waybill P.N. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention // *J. Vase Interv. Radiol.* 2001. Vol. 12. p. 3-9.
- American Heart Association (2004) *Cardiovascular Procedures – Statistics.*
- Thomsen HS et al. *Abdom Imaging.* 2006. Vol. 31. p. 131-140.
- Nikolsky E. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. № 4 (suppl 1). S. 7-14.
- Rihal C.S. et al // *Circulation.* 2002. Vol. 105. p. 2259-2264
- McCullough P.A., et al. *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103. p. 368
- Dangas G. et al // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. p. 13-19.
- Morcos S. Contrast medium-induced nephrotoxicity. [In: Dawson P, Cosgrove D, Grainger R (eds) *Textbook of Contrast Media.* Isis Medical Media Ltd.] Oxford. 1999. p. 135-148
- Cox C.D., Tsikouris J.P. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. p. 327-337
- Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukupati S., et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification // *Am. J. Cardiol.* 2004. Vol. 93. p. 1515-1519.
- 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. Vol. 44. p. 1393-1399
- Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // Eur. Radiol.* 1999. Vol. 9. p. 1602-1613.
- 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. Vol. 103. p. 368-375.
- Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86. p. 649-652.
- Sang-Ho J. Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate). Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiograph. The RECOVER Study: A Randomized Controlled Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006.
- Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // *Radiology.* 1993. Vol. 188. p. 171-178
- Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Br. J. Radiol.* 1999. Vol. 72. p. 701-703.
- Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. p. 491-499.
- 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. Vol. 4. p. 65-69.
- Gami A.S., Garovic V.D. Contrast nephropathy after coronary angiography // *Mayo Clin. Proc.* 2004. Vol. 79. p. 211-219.
- 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. Vol. 47. p. 254-261.
- Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. p. 491-499.
- Shaun A. Nguyen. Iso-Osmolality versus Low-Osmolality Iodinated Contrast Medium at Intravenous Contrast-enhanced CT: Effect on Kidney Function // *Radiology.* 2008. Vol. 248. № 1
- Hernandez F., et al. *Eur. Heart. J.* 2007. vol. 28 (Abstract Supplement). Abs. 454 & 463.
- Nie B., Cheng W.J., Li Y.F., et al. MDA Prospective, Double-blind, Randomized, Controlled Trial on the Efficacy and Cardioresenal Safety of Iodixanol vs Iopromide in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Coronary Angiography With or Without Percutaneous Coronary Intervention, Catheterization and Cardiovascular Interventions // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008. Vol. 72. p. 958-965.
- Laskey W.K., Jenkins C., Selzer F. et al. 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. Vol. 50. p. 584-590
- Fulvio Stacul. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines // *Eur. Radiol.*
- Mitchell A.M., Kline J.A. Contrast nephropathy following computed tomo-

graphy angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Vol. 5. p. 50–54

**29.** Thomsen H.S., Morcos S.K, Erley C.M. et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography // *Invest. Radiol*. 2008. Vol. 43. p. 170–178

**30.** Barrett B.J., Katzberg R.W., Thom-

sen H.S. et al. Contrast induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed-tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol // *Invest. Radiol*. 2006. Vol. 41. p. 815–882.

**31.** Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. Effects of adimeric vs a monomeric nonionic contrast medium of renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind randomized clinical trial // *Eur. Radiol*.

1998. Vol. 8. p. 144–147.

**32.** Solomon R.J. et al. Cardiac Angiography in renally Impaired Patients (CARE) Study. A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease *Circulation*. 115. p. 3189-3196

**33.** Волгина Г.В. Контраст - индуцированная нефропатия // *Радиология-практика*. 2007. №6. С42-53.