

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105

## Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность

Хохлов А.Л., Кабанов А.В. \*, Козлова О.Г.

ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ярославль, Россия

## X-ray contrast media: focus on safety

Khokhlov A.L., Kabanov A.V. \*, Kozlova O.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

В статье представлена современная классификация рентгеноконтрастных средств, обсуждаются преимущества и недостатки йодсодержащих контрастов. Рассмотрены основные, наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции, возникающие в ответ на введение рентгеноконтрастного препарата, – реакции гиперчувствительности, поражение щитовидной железы, нефропатия.

**Ключевые слова:** рентгеноконтрастные средства, нежелательные реакции, реакции гиперчувствительности, поражение щитовидной железы, нефропатия.

**Ссылка для цитирования:** Хохлов А.Л., Кабанов А.В., Козлова О.Г. Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 94–105.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105.

\*\*\*

The article presents a modern classification of contrast media, the advantages and disadvantages of radiographic contrast media. The most important adverse events of contrast media such as hypersensitivity reactions, thyroid dysfunction and contrast-induced nephropathy are discussed.

**Key words:** X-ray contrast media, adverse events, hypersensitivity reactions, thyroid dysfunction, nephropathy.

**Recommended citation:** Khokhlov A.L., Kabanov A.V., Kozlova O.G. X-ray contrast media: focus on safety. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 94–105.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105.

\*\*\*

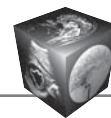
Лучевая диагностика берет свои истоки с 1895 г., когда Вильгельм Конрад Рентген открыл особый вид излучения, которому практически "неведомы" преграды, и впоследствии назвал его своим именем. Именно тогда началась новая эпоха развития медицинской науки, появилось направление "рент-

генодиагностика". С течением времени расширилась область применения лучевой диагностики при различных заболеваниях внутренних органов, чему в немалой степени способствовали поиск и создание средств для искусственного контрастирования. Использование данного метода при проведении рентгеновских исследований позволило получать более детальные сведения о патологии внутренних органов и выбирать оптимальный метод лечения пациента. Практически все виды лучевых исследований, связанные с использованием метода искусственного контрастирования, предусматривают необходимость соблюдения принципов безопасности применения рентгеноконтрастных средств (РКС) для снижения риска возникновения побочных реакций и осложнений [1].

Согласно современной классификации, РКС подразделяют на рентгенопозитивные (тяжелые) и рентгенонегативные (газообразные). К рентгенопозитивным относятся вещества с высокой молекулярной массой, поглощающие рентгеновское излучение в значительно большей степени, чем ткани организма [2].

Для целей контрастирования предпринимались попытки использования препаратов, содержащих барий, бром, висмут, йод, стронций, тантал, фтор и др. Из них наиболее безопасными и эффективными оказались соединения йода и бария. Сульфат бария применяется исключительно для проведения рентгенографии желудочно-кишечного тракта. Используется в виде суспензии.

Йод очень хорошо поглощает рентгеновские лучи, почти не метаболизируется в организме



и оказался достаточно безопасным для использования в живых организмах. Он образует стабильные соединения с бензойной кислотой и способен связываться с ароматическим кольцом в положениях 2, 4 и 6. Соответственно выделяют одно-, дву- и трийодзамещенные соединения. Таким образом, содержание йода может достигать больших концентраций в одной молекуле, что обеспечивает высокую контрастирующую способность препаратов. С помощью замещения атомов в положениях 1, 3 и 5 ароматического кольца можно получить препараты с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами и токсичностью.

Российские ученые Г.Г. Кармазановский и Н.Л. Шимановский [3] предлагают следующую классификацию йодсодержащих РКС:

I. Ионные трийодзамещенные РКС.

1. Мономерные ароматические соединения:

- производные трийодированных алкановых кислот;
- производные йодированной бензойной кислоты (амидотризоат натрия и меглюмина, йокситаламатмеглюмина).

2. Димерные ароматические соединения:

- производные ариламиноацетиламинйодбензойной кислоты (йоксаглат),
- полиметиленовые димеры трийодбензойной кислоты (йодипамид, йодоксамат, йотроксат).

II. Неионные.

1. Мономерные ароматические соединения (йопамидол, йопромид, йогексол).

2. Димерные ароматические соединения (йотролан, йодиксанол).

Кроме того, выделяют РКС на водной и жировой основах. Йодированные РКС на водной основе предназначены для контрастирования преимущественно артериальных и венозных сосудов. Из органических соединений йода на водной основе в качестве РКС применяют производные некоторых ароматических кислот (бензойной, фенилпропионовой, адипиновой и др.), содержащие атомы йода [2].

РКС для внутрисосудистых исследований подразделяются на ионные (соли натрия и меглюмина) и неионные, растворимость которых обусловлена включением в структуру гидроксильных групп, а также мономерные и димерные.

В основе мономерных соединений лежит 1 бензойное кольцо с 3 атомами йода, в основе димерных – 2 кольца с 6 атомами йода. Концентрация йода в препаратах для внутривенного введения составляет 140–370 мг на 1 мл.

Значительного повышения безопасности РКС удалось добиться в результате создания неионных препаратов. Многочисленные клинические исследования неопровержимо доказали превосходство неионных контрастных средств перед ионными по переносимости, что выражается прежде всего в уменьшении болевых ощущений у пациентов при их введении и минимизации повреждения эндотелия сосудов [3].

Неионные препараты используются при необходимости болюсного внутриаартериального и венозного введения, при пиелографии, а также для исследования лиц с признаками аллергизации организма, при бронхиальной астме, гиперфункции щитовидной железы, почечной недостаточности, сахарном диабете и др. [2].

Йодированные РКС на жировой основе применяют для бронхографии, лимфографии, метросальпингографии, фистулографии, для выявления врожденных пороков пищевода у новорожденных и др. К ним относятся: йодолипол, липиодол, йодатол, сверхжидкий липиодол и др. [2].

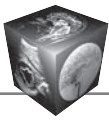
Все йодсодержащие контрасты характеризуются вязкостью и осмоляльностью. Ионные высокоосмоляльные РКС имеют осмоляльность 1500–1800 мосм/кг, что в 5–8 раз превышает осмоляльность плазмы. Неионные низкоосмоляльные РКС имеют осмоляльность 600–850 мосм/кг, что в 2–3 раза превышает осмоляльность плазмы. Неионные изоосмоляльные РКС характеризуются осмоляльностью примерно 290 мосм/кг, то есть соответствующей осмоляльности плазмы [4–7].

В течение последних нескольких лет предпринимаются попытки поиска новых РКС, содержащих другие элементы и обладающих высокой плотностью и низкой токсичностью для организма. Большой интерес исследователи проявили к группе редкоземельных элементов, в частности танталу, лантану, иттрию, ниобию, цирконию, гафнию [8, 9].

Поскольку рентгеноконтрастные исследования в последние годы все шире применяются в клинической практике для диагностики заболеваний почек, легких, сердца и других внутренних органов, достаточно остро встает вопрос о развитии побочных эффектов при применении контрастных агентов.

Наиболее частыми побочными реакциями РКС являются: реакции гиперчувствительности, нарушение функции щитовидной железы и контраст-индуцированная нефропатия (КИН).

Легкие реакции гиперчувствительности (частота <3%) проявляются в виде кожной сыпи, гиперемии, крапивницы, ринореи, тошноты, кратковре-



менной рвоты, повышенного потоотделения, кашля и головокружения [10].

Побочные эффекты средней тяжести и тяжелые встречаются гораздо реже ( $<0,04\%$ ) и выражаются в форме упорной рвоты, отека лица и гортани, бронхоспазма, тахикардии или брадикардии, повышения артериального давления, различных видов аритмий, судорог, отека легких. Смертность составляет 1 на 1 000 000 пациентов [10]. Реакции гиперчувствительности включают оба типа: IgE-зависимый и IgE-независимый.

По времени проявления выделяют острые и отсроченные побочные реакции. Острые возникают почти сразу после введения препаратов, отсроченные – через час и позже (обычно через 6–12 ч). Отсроченные (наиболее часто кожные: сыпь, гиперемия, отек, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, головокружением), как правило, не ярко выражены, не представляют угрозы для жизни. Поскольку пациенты к этому времени уже покидают рентгенологическое отделение, то очень часто эти реакции ускользают от внимания рентгенолога, поскольку объясняются другими причинами [11]. Отсроченные кожные реакции отмечаются значительно ( $<0,05$ ) чаще при использовании димерных неионных соединений (16,4%), чем мономерных (9,7%) [12].

Нарушение функции щитовидной железы может выражаться в форме гипо- и гипертиреоза. Это связано с наличием ионов йода в РКС. Имеется гипотеза, что длительное хранение и воздействие света приводит к фотолитическому разложению РКС и повышению свободного йода в растворе [13]. Доза свободного йода, поступающего в организм при стандартной рентгеноконтрастной процедуре, составляет 13,5 мг [14], а связанного йода – 15–60 г [14, 15]. Это в сотни тысяч раз превышает ежедневное необходимое поступление йода в организм (150 мкг) [16]. Реакция на нагрузку йодом проявляется в быстром подавлении синтеза и высвобождения собственных гормонов щитовидной железы (феномен Вольфа–Чайкова). В течение нескольких дней после процедуры происходит восстановление уровня гормонов за счет уменьшения активности переносчика йода в щитовидную железу. Если феномен Вольфа–Чайкова не развивается, возникает йодиндуцированный гипертиреоз [17–19]. Если же феномен Вольфа–Чайкова с течением времени не исчезает, то развивается гипотиреоз.

У пациентов с болезнью Грейвса и многоузловым зобом имеется повышенный риск развития осложнений со стороны щитовидной железы. Пациенты с тиреотоксикозом должны получать контраст только под строгим наблюдением, по-

скольку может развиваться грозное осложнение – тиреотоксический криз. Лица с зобом Хашимото или другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также с резекцией щитовидной железы, наоборот, подвержены риску развития йодиндуцированного гипотиреоза [6].

КИН, несмотря на использование новых изоосмолярных агентов и применение превентивных мер, является одним из основных осложнений, возникающих после проведения контрастного радиологического исследования [20].

КИН определяется как ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКС, при исключении других альтернативных причин, провоцирующих подобное состояние, и характеризуется повышением уровня сывороточного креатинина  $\geq 0,5$  мг/дл или на 25% по сравнению с исходным, появившимся в течение 48–72 ч после проведения рентгеноконтрастного исследования [21–23].

Согласно современным позициям, для диагностики КИН наиболее целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) с оценкой стадии тяжести [24].

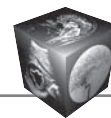
КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на  $\geq 26,5$  мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 ч или
- повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется наименьшее его значение в течение 3 мес.

Клинически КИН проявляется развитием острой почечной недостаточности (ОПН) или ОПП и характеризуется внезапным и устойчивым снижением гломерулярной фильтрации и/или объема мочи. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 мес, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 сут. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [25, 26]. Однако зачастую КИН протекает малосимптомно или бессимптомно, несмотря на токсическое повреждение клеток канальцев [22].

Критерии ОПП KDIGO являются более жесткими и позволяют диагностировать первую стадию ОПП при повышении SCr на 26 мкмоль/л. В случае КИН определение ОПП основывается на изменении уровня SCr, так как критерий олигурии (диурез менее 0,5 мл/ч/кг массы тела в течение  $>6$  ч) не



распространяется на многие случаи КИН, потому как проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи [27].

Быстрота развития КИН, а также выраженность клинических проявлений зависят от исходной функции почек, степени гидратации и других факторов риска. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24–48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКС, достигает максимума через 3–5 дней, возвращается к исходному уровню через 7–10 дней, но может сохраняться до 3 нед. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8–35% госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования [28, 29].

Еще до недавнего времени концентрация SCr крови являлась наиболее распространенным и объективным показателем функции почек. Однако уровень SCr варьирует в зависимости от пола, мышечной массы, особенностей питания, возраста больного и наличия в крови так называемых креатининоподобных субстанций. Нарушение функции почек может иметь место и при нормальном уровне креатинина. Более точным показателем является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью специальных формул [1].

Патогенетические механизмы развития КИН до конца не изучены, однако существует ряд гипотез. В литературе показано, что возникновение КИН определяется сочетанием нескольких факторов. Полагают, что одним из них, имеющих существенное значение, является гипоксия и ишемия тубулярных клеток наружной медулы, которая возникает вследствие снижения активности вазодилататоров (оксида азота, простагландинов) и повышения активности вазоконстрикторных веществ, в частности аденозина, вазопрессина, эндотелина. Само по себе рентгеновское излучение приводит к образованию свободных радикалов и провоцирует оксидативный стресс, которые обладают повреждающим действием на ткань почки. Немаловажную роль играют и медиаторы воспаления, высвобождающиеся вследствие контраст-индуцированной активации системы комплемента, которые повышают способность к тромбообразованию [30]. Кроме того, активируется механизм тубулогломерулярной обратной связи, когда за счет повышения гидростатического давления в почечных канальцах возникает спазм сосудов клубочкового вещества почек, который приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления. Определенный

вклад в развитие КИН привносит и прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев РКС, которые индуцируют вакуолизацию, изменение функции митохондрий и даже апоптоз клеток [26, 31–33]. Помимо вышеперечисленных факторов, ряд ученых рассматривают вопрос о том, что само по себе рентгеноконтрастное исследование повышает осмолярность мочи, что замедляет ее отток, способствует формированию камней, которые в свою очередь также нарушают отток мочи и усугубляют почечное повреждение [30].

Полагают, что существенную роль в развитии КИН играет осмолярность РКС, поскольку контрастные средства свободно фильтруются в почечных клубочках и не реабсорбируются канальцами, их концентрация в моче в 50–100 раз превышает концентрацию в плазме крови [34, 35].

М.С. Heinrich и соавт. сравнивали цитотоксические эффекты димерных и мономерных йодированных контрастных веществ на тубулярные клетки почек *in vitro*. Результаты этого исследования показали, что высокоосмолярные контрасты имеют большее цитотоксическое влияние на проксимальные тубулярные клетки, чем низко- и изоосмолярные контрастные средства. Было продемонстрировано предпочтительное использование низкоосмолярных контрастов в снижении рисков развития КИН у пациентов с предшествующим нарушением функции почек и факторами риска развития КИН при наличии исходно повышенного уровня креатинина до процедуры [36–38].

Результаты метаанализа и крупные исследования не показали существенной разницы в скорости возникновения КИН при применении низкоосмолярных и изоосмолярных контрастов [39–42], однако низкоосмолярные контрасты показали свою большую нефротоксичность по сравнению с изоосмолярными. R.J. Bruce и соавт. [39, 43, 44] отметили, что риск возникновения КИН у пациентов в группе низкоосмолярного контраста был сопоставим с контрольной группой при уровне SCr 1,8 мг/дл, однако при повышении уровня креатинина вероятность возникновения КИН в контрольной группе была существенно ниже, тогда как в группе изоосмолярного контраста частота развития КИН достоверно не отличалась по сравнению с группой контроля.

КИН встречается у 1–2% пациентов из общей популяции. Однако ряд состояний усугубляет риск развития данного осложнения.

Факторы, способствующие развитию КИН, принято разделять на 2 группы: ассоциированные с пациентом и с самой лучевой процедурой [45]. Среди факторов, связанных с особенностями пациента, сахарный диабет (типы 1 и 2), а также





хроническую болезнь почек рассматривают как основные предикторы возникновения КИН. К другим факторам этой группы относятся возраст старше 75 лет; неконтролируемая гипертензия; гипотензия, требующая поддержки инотропными препаратами; застойная сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; использование внутриаортальной баллонной контрпульсации; острый инфаркт миокарда; анемия; множественная миелома; гипоальбуминемия; метаболические нарушения (гиперурикемия); сепсис; цирроз печени. Факторы, связанные непосредственно с лучевой процедурой, включают в себя применение большого объема контраста, высокую его осмолярность и вязкость, повторное проведение исследования с использованием контрастного вещества в течение 24 ч, ранее возникающие аллергические реакции при применении контрастного средства. Кроме того, риск возникновения КИН могут повышать конкурентное применение диуретиков (особенно фуросемида), а также нефротоксичных препаратов, в частности НПВП, аминогликозидов и др. [46–50].

Вероятность развития КИН пропорциональна СКФ [20]. При этом наименьший риск развития повреждения почек ассоциируется с СКФ более 60 мл/мин и составляет всего лишь 2%, за исключением пациентов с диабетом, у которых имеется эндотелиальная дисфункция, в результате которой снижается влияние оксида азота и риск возникновения КИН повышается, а наибольший риск связан с СКФ менее 30 мл/мин [21, 36]. У пациентов с СКФ около 10–15 мл/мин частота развития КИН может превысить 50% [20].

Преддиабет и гиперурикемия в составе метаболического синдрома, по мнению ряда авторов, рассматриваются как факторы риска развития КИН. Увеличение системного оксидативного стресса и повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также высокий уровень эндотелина 1 также повышают риск развития и прогрессирования КИН [51–54].

Возможность развития КИН является относительным, но не абсолютным противопоказанием к внутрисосудистому введению йодсодержащего РКС у пациентов из группы риска [55–57].

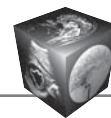
С целью предотвращения развития КИН рекомендован ряд мер. Во-первых, всем пациентам до проведения рентгенологического исследования с контрастом, а также один раз в течение 5 дней после процедуры надлежит оценить функцию почек [58]. Необходимо помнить, что КИН чаще возникает у пациентов с нарушенной функцией почек, которую отражает повышенный уровень креатинина или сниженная СКФ [4]. Пациенты

с хронической болезнью почек имеют дефекты в антиоксидантной системе [59], вследствие этого начинает превалировать окислительный стресс, ассоциированный с воспалением и эндотелиальной дисфункцией [4, 60].

Вторая мера предосторожности заключается в ограничении применения нефротоксичных препаратов (аминогликозидов, ванкомицина, амфотерицина В, дипиридамола, метформина и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств). Особое внимание следует обратить на применение метформина. Этот пероральный сахараснижающий препарат для лечения диабета 2 типа стимулирует выработку молочной кислоты в кишечнике. Кроме того, он практически полностью выводится в неизменном виде почками, в случаях накопления препарата в организме он может вызывать лактоацидоз, который может быть фатальным для пациента с КИН. Таким образом, прием этого препарата должен быть прекращен за 12 ч до введения контрастного агента и может быть возобновлен не ранее чем 36 ч после проведения процедуры или позднее, если уровень креатинина не вернулся к исходному [4, 10].

Третья мера предосторожности – достаточная гидратация пациента [61, 62]. Увеличение объема жидкости снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазоконстрикторных гормонов, повышает натрийурез, уменьшает тубуло-гломерулярную обратную связь, предупреждает обструкцию канальцев и высвобождение свободных радикалов, снижает концентрацию контрастного вещества в канальцах, тем самым уменьшая нефротоксическое действие [54, 63]. Рядом авторов предложено потреблять пациенту 500 мл воды перед и 2500 мл в течение 24 ч после введения контраста для обеспечения диуреза не менее 1 мл/мин [64]. У пациентов высокого риска целесообразно проводить внутривенную инфузию 0,9% физиологического раствора со скоростью около 1 мл/кг в час начиная за 6–12 ч до процедуры и продолжая до 12–24 ч после рентгенологического исследования при условии адекватного диуреза и сохраненной функции сердца [58, 61]. Увеличение диуреза, которое закономерно следует за гидратацией, ограничивает продолжительность контакта контрастного средства с клетками эпителия почечных канальцев и, следовательно, его цитотоксичность [65, 66].

Некоторые исследователи получили лучшие результаты при использовании бикарбоната натрия вместо хлорида натрия [67–69]. Рекомендовано внутривенное болюсное и капельное введение бикарбоната натрия за 1 ч до назначения контраста и в течение 6 ч после проведения про-



цедуры [68]. Повышение экскреции бикарбоната натрия снижает кислотность мочи, таким образом уменьшая выработку и нивелируя действие свободных радикалов кислорода [68, 70]. Другие исследователи не нашли никакого преимущества гидрокарбоната натрия против натрия хлорида [71, 72]. European Renal Best Practice [28] рекомендуют проведение гидратации любым из растворов (изотоническим раствором натрия хлорида или натрия бикарбоната) у пациентов с повышенным риском развития КИН.

Четвертая мера предосторожности – выбор наименее нефротоксичных контрастных веществ. В частности, иодиксанол (изоосмолярный контраст) и йопамидол (низкоосмолярный контраст) являются предпочтительными для снижения риска КИН [40].

Пятая мера предосторожности – по возможности использование контрастного вещества в низкой дозировке и в течение более короткого времени [4]. Кроме того, не рекомендуется повторное применение контрастного вещества в течение 72 ч с момента предыдущего использования, поскольку это значительно повышает риск развития КИН [73].

Поскольку высвобождение свободных радикалов кислорода и оксидативный стресс при применении йодсодержащих контрастов играют определенную роль в патогенезе КИН, то можно предположить, что использование антиоксидантов может быть целесообразно с целью ее профилактики. N-ацетилцистеин был первым испытанным антиоксидантом, применяемым для предотвращения КИН. Препарат имеет двойное действие: способен нейтрализовать свободные радикалы кислорода и усиливать сосудорасширяющее действие оксида азота [74].

Н.-С. Лее и соавт. [75] проводили исследование на почке эмбриона человека с 3 различными РКС: ионным высокоосмолярным (йокситаламат), неионным низкоосмолярным (йопромид) и изоосмолярным (йодиксанол). Было показано, что все 3 контрастных препарата значительно снижали жизнеспособность клеток в течение 24 ч ( $<0,001$ ). При назначении N-ацетилцистеина до введения контрастных веществ было отмечено достоверное улучшение жизнеспособности клеток. Несмотря на спорные результаты, наблюдаемые у пациентов высокого риска [76–78], было предложено использовать N-ацетилцистеин у этой группы больных в дозе 600 мг 2 раза в день перорально накануне и в день выполнения процедуры [73]. Противоречивые результаты были получены с использованием в качестве антиоксиданта аскорбиновой кислоты. Ряд авторов продемонстрировали,

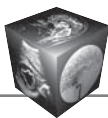
что профилактическое назначение аскорбиновой кислоты в дозе 3 г внутрь за 2 ч до процедуры и 2 г вечером в день исследования и утром после не может снижать вероятность развития КИН [79]. Результаты наблюдений других ученых показали отсутствие нефропротективного действия аскорбиновой кислоты [80].

В настоящее время наблюдается снижение частоты развития КИН, однако в качестве профилактики рекомендовано соблюдать все перечисленные меры.

Несомненно, проблема разработки новых более безопасных РКС на сегодняшний день остро стоит перед учеными всего мира. Рентгенодиагностика с применением контрастов – широко востребованная область рентгенологии, без которой невозможно себе представить диагностику многих заболеваний внутренних органов. Однако ввиду проведения процедуры с препаратами, имеющими тяжелые побочные эффекты, а также принимая во внимание воздействие самого рентгеновского излучения, следует скрупулезно относиться к показаниям к выполнению процедуры, выбору контрастного вещества, объема его введения, учитывая индивидуальные особенности пациента, взаимодействие лекарственных препаратов.

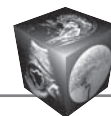
## Список литературы

1. Применение контрастных препаратов при проведении рентгенологических исследований. Методические рекомендации. А.И. Громов, С.К. Терновой, А.Ю. Васильев, В.Ю. Босин, В.Е. Синицин, Г.Г. Кармазановский, И.В. Сидоренко, С.П. Морозов, Е.А. Евдокимов, Я.А. Лубашев, А.А. Михайлов, И.В. Кренина. М., 2013. 15 с.
2. Основы и принципы лучевой диагностики: Учебно-методическое пособие. А.И. Алешкевич, В.В. Рожковская, И.И. Сергеева, Т.Ф. Тихомирова, Г.А. Алесина. Минск: БГМУ, 2015. 86 с.
3. Контрастные средства для лучевой диагностики: Руководство. Г.Г. Кармазановский, Н.Л. Шимановский. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 560 с.
4. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Russo D., Michael M. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *Scientific Wld J.* 2014; 2014: 1–16. DOI: 10.1155/2014/823169.
5. Katzberg R.W. Urography into the 21<sup>st</sup> century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204 (2): 297–312. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240511.
6. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 1–20. DOI: 10.1155/2014/741018.
7. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed. Res. Int.* 2014; 1 (1): 1–6. DOI: 10.1155/2014/362725.



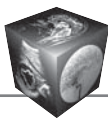
8. Стрекалов И.М., Козлов В.А., Ларионов Л.П., Кернесюк Н.Л., Зуев М.Г. Экспериментальная оценка танталовых рентгеноконтрастных средств. Екатеринбург: УрОПАН, 2006: 24–40.
9. Стрекалов И.М., Ларионов Л.П., Зуев М.Г., Крохина Н.Б. Перспективы использования нейодистых рентгеноконтрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 1: 45–54.
10. Thomson K.R., Varma D.K. Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber*. 2010; 33 (1): 19–22. DOI: 10.18773/austprescr.2010.006.
11. Loh S., Bagheri S., Katzberg R.W., Fung M.A., Li C. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010; 255 (3): 764–771. DOI: 10.1148/radiol.10091848.
12. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U., Bohm I., Speck U. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology*. 2006; 240 (1): 56–64. DOI: 10.1148/radiol.2393050560.
13. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011; 38 (5): 292–299. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.
14. Molen A.J., Thomsen H.S., Morcos S.K. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur. Radiol*. 2004; 14 (5): 902–907. DOI: 10.1007/s00330-004-2238-z.
15. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int. Suppl*. 2006; 69: 3–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000366.
16. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J. Am. Dietetic Assoc*. 2001; 101 (3): 294–301. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5.
17. Martins M.C., Lima N., Knobel M., Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J. Endocrinol. Invest*. 1989; 12 (4): 239–244. DOI.org/10.1007/BF03349973.
18. Burgi H. Iodine excess. Best Practice and Research: *Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2010; 24 (1): 107–115. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
19. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives Int. Med*. 2012; 172 (2): 153–159. DOI 10.1001/archinternmed.2011.677.
20. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S., Khamaisi M. Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Res. Int*. 2013; 2013: 1–8. DOI:10.1155/2013/123589.
21. Schilp J., de Blok C., Langelaan M., Spreeuwenberg P., Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014; 15 (1): 2. DOI: 10.1186/1471-2369-15-2.
22. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (4): 379–386. DOI: 10.1056/NEJMc050801.
23. Harjai K.J., Raizada A., Shenoy C., Sattur S., Orshaw P., Yeager K., Boura J., Aboufares A., Sporn D., Stapleton D. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (6): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.051.
24. KIDGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 116–121. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
25. Каюков И.Г. Рентгеноконтрастная нефропатия. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. 720 с.
26. Контраст-индуцированные нефропатии (Фармакология рентгеноконтрастных средств). В.А. Раптанова, А.А. Сперанская, С.Н. Прошин. М.: ПЕДИАТР, 2016; 7 (1): 97–105.
27. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Г.В. Волгина, Н.Л. Козловская, Д.Ю. Щекочихин. М., 2014.
28. Fliser D., Laville M., Covic A., Fouque D., Vanholder R., Juillard L., Biesenet W.V. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263–4272. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
29. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191 (2): 376–382. DOI:10.2214/AJR.07.3280.
30. Kwasa E.A., Inayak S., Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br. J. Radiol*. 2014; 87: 2–5. DOI:10.1259/bjr.20130738.
31. Aurelio A., Durante A. Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Interventions: Pathogenesis, Risk Factors, Outcome, Prevention and Treatment. *Cardiology*. 2014; 128 (1): 62–72. DOI:10.1159/000358042.
32. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68: 14–22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
33. Thomsen H.S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br. J Radiol*. 2003; 76 (908): 513–518. DOI: 10.1259/bjr/26964464.
34. Kappel J. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *Nephrology*. 2002; 166: 473–477.
35. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A., Heckmann M., Kramann B., Uder M. Cytotoxic effects of ionic high osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235 (3): 843–849. DOI: 10.1148/radiol.2353040726.
36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 491–499. DOI: 10.1056/NEJMoa021833.
37. Taliere C.P., Vlietstra R.E., Ilstrup D.M., Burnett, J.C., Menke K.K., Stensrud S.L., Holmes, D.R. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac





- angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (2): 384–390. DOI.org/10.1016/S0735-1097(10)80103-2.
38. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993; 188 (1): 171–178. DOI: 10.1148/radiology.188.1.8511292.
39. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of isoosmolariodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009; 250 (1): 68–86. DOI: 10.1148/radiol.2501080833.
40. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E., Gelormini J.L., Labinaz M., Moreyra A.E. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007; 115 (25): 3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
41. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (7): 645–654. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.002.
42. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., Grotti S., Limbruno U., Liistro F., Carrera A., Angioli P., Picchi A., Ducci K., Pierli C. Impact of isoosmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] trial). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006.
43. Dong M., Jiao Z., Liu T., Guo F., Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2012; 25 (3): 290–301. DOI: 10.5301/jn.5000067.
44. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., Michel S.J., Fine J.P., Pozniak M.A. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3): 711–718. DOI: 10.2214/AJR.08.1413.
45. Solomon R., Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int.* 2006; 100: 51–53. DOI: 10.1038/sj.ki.5000375.
46. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Cohen J.J., Harrington J.T. Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am. J. Med.* 1983; 74: 243–248. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
47. Katholi R.E., Woods W.T. Jr, Taylor G.J., Deitrick C.L., Womack K.A., Katholi C.R., McCann W.P. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 64–71. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426.
48. Mehran R., Nikolsky E. Contrast induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 11–15. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368.
49. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 27–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022.
50. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G.S., Lansky A.J., Moses J.W., Stone G.W., Leon M.B., Dangas G.A. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
51. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Byrne D.W., Postaci N., Bayata S., Majchrzak K.M., Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 2–9. DOI: 10.1159/000092481.
52. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast-induced nephropathy. *J. Urol.* 2007; 178 (6): 2277–2283. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.054.
53. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Bayata S., Tanrisev M., Varol U., Ersoy R., Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 819. DOI: 10.1093/ndt/gfl636.
54. Chang C.F., Lin C.C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *J. Chine. Med. Assoc.* 2013; 76: 673–681. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.08.011.
55. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36: 730–740.
56. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 261–262. DOI: 10.2215/CJN.04951107.
57. Lameire N., Adam A., Becker C.R., Davidson C., McCullough P.A., Stacul F., Tumlin J. Baseline Renal Function Screening. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (6A): 21–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.021.
58. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
59. Yarbeygi H., Farrokhi F.R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem.* 2018; 119 (4): 2990–2998. DOI: 10.1002/jcb.26450.
60. Okamura D.M., Pennathur S., Pasichnyk K., López-Guisa J.M., Collins S., Febbraio M., Heinecke J., Eddy A.A. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 495–505. DOI: 10.1681/ASN.2008010009.
61. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int.* 2006; 69: 16–19. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
62. Balemans C.E., Reichert L.J., van Schelven B.I., van den Brand J.A., Wetzels J.F. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology.* 2012; 263 (3): 706–713. DOI: 10.1148/radiol.12111667.
63. Andersen K.J., Christensen E. I., Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest. Radiol.* 1994; 29: 955–962.
64. Thomsen H.S. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (6): 1463–1471. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328011c96f.
65. Ellis J.H., Cohan R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (5): 801–811. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.06.003.
66. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010; 122 (23): 2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.

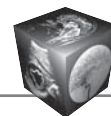




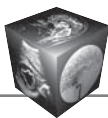
67. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V., Holleman J.H., Roush T.S., Kowalchuk G.J., Bersin R.M., Van Moore A., Simonton C.A. 3rd, Rittase R.A., Norton H.J., Kennedy T.P. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 291 (19): 2328–2334. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
68. Masuda M., Yamada T., Mine T., Morita T., Tamaki S., Tsukamoto Y., Okuda K., Iwasaki Y., Hori M., Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (5): 781–786. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.098.
69. Jang J.S., Jin H.Y., Seo J.S., Yang T.H., Kim D.K., Kim T.H., Urm S.H., Kim D.S., Kim D.K., Seol S.H., Kim D.I., Cho K.I., Kim B.H., Park Y.H., Je H.G., Ahn J.M., Kim W.J., Lee J.Y., Lee S.W. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circulation J.* 2012; 76 (9): 2255–2265. DOI:10.1253/circj.CJ-12-0096.
70. Tamura A., Goto Y., Miyamoto K., Naono S., Kawano Y., Kotoku M., Watanabe T., Kadota J. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 921–925. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.05.034.
71. Brar S.S., Hiremath S., Dargas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (10): 1584–1592. DOI: 10.2215/CJN.03120509.
72. Vasheghani-Farahani A., Sadigh G., Kassaian S.E., Khatami S.M., Fotouhi A., Razavi S.A., Mansournia M.A., Yamini-Sharif A., Amirzadegan A., Salarifar M., Sadeghian S., Davoodi G., Borumand M.A., Esfehiani F.A., Darabian S. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (4): 610–618. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.05.016.
73. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
74. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idee J.-M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiographic contrast-induced nephropathy. *Invest. Radiology.* 2010; 45 (4): 188–195. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181d2eed8.
75. Lee H.-C., Sheu S.-H., Liu I.-H., Lee C.-C., Hsieh C.-C., Yen H.-W., Lai W.-T., Chang J.-G. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 56–62. DOI: 10.5301/JN.2011.7741.
76. Briguori C., Colombo A., Violante A., Balestrieri P., Manganelli F., Elia P.P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Pierfranco R., Scarpato P., Focaccio A., Libreria M., Bonizzoni E., Ricciardelli B. Standard vs. double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (3): 206–211. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.016.
77. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184. DOI:10.1056/NEJM200007203430304.
78. Ferrario F., Barone M.T., Landoni G., Genderini A., Heidemperger M., Trezzi M., Piccaluga E., Danna P., Scorza D. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy – a randomized controlled study. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2009; 24 (10): 3103–3107. DOI: 10.1093/ndt/gfp306.
79. Alexopoulos E., Spargias K., Kyzopoulos S., Manginas A., Pavlides G., Voudris V., Lerakis S., McLean D.S., Cokkinos D.V. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am. J. Med. Scie.* 2010; 339 (1): 25–30. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181c06e70.
80. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B., Reynen K., Kuhlisch E., Strasser R.H. Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (5): 279–286.

## References

1. The use of contrast media in x-ray studies. Guidelines. A.I. Gromov, S.K. Ternovoy, A.Y. Vasilev, V.Y. Boshin, V.E. Sinitsyn, G.G. Karmazanovsky, I.V. Sidorenko, S.P. Morozov, E.A. Evdokimov, J.A. Lobachev, A.A. Mikhailov, I.V. Grinina. M., 2013. 15 p. (In Russian)
2. The foundations and principles of X-ray diagnostic: guidance manual. A.I. Aleshkevich, V.V. Rozhkovskaya, I.I. Sergeeva, T.F. Tikhomirova, G.A. Alesina. Minsk: BGMU, 2015. 86 p. (In Russian)
3. Contrast media for X-ray imaging. Guide. G.G. Karmazanovsky, N.L. Shimanovsky. M.: GEOTAR Media, 2013. 560 p. (In Russian)
4. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Russo D., Michael M. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *Scientific Wld J.* 2014; 2014: 1–16. DOI: 10.1155/2014/823169.
5. Katzberg R.W. Urography into the 21<sup>st</sup> century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204 (2): 297–312. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240511.
6. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 1–20. DOI:10.1155/2014/741018.
7. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed. Res. Int.* 2014; 1 (1): 1–6. DOI: 10.1155/2014/362725.
8. Strekalov I.M., Kozlov V.A., Larionov L.P., Karasuk N.L., Zuev M.G. Experimental evaluation of tantalum contrast media. Yekaterinburg: UrORAN, 2006: 24–40. (In Russian)
9. Strekalov I.M., Larionov L.P., Zuev G.M., Krokhina N.B. Prospects for use of noniodinated contrast media. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2007; 1: 45–54. (In Russian)
10. Thomson K.R., Varma D.K. Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber.* 2010; 33 (1): 19–22. DOI: 10.18773/austprescr.2010.006.
11. Loh S., Bagheri S., Katzberg R.W., Fung M.A., Li C. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT:

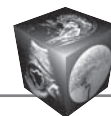


- a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010; 255 (3): 764–771. DOI: 10.1148/radiol.10091848.
12. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U., Bohm I., Speck U. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology*. 2006; 240 (1): 56–64. DOI: 10.1148/radiol.2393050560.
  13. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011; 38 (5): 292–299. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.
  14. Molen A.J., Thomsen H.S., Morcos S.K. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur. Radiol*. 2004; 14 (5): 902–907. DOI: 10.1007/s00330-004-2238-z.
  15. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int. Suppl*. 2006; 69: 3–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000366.
  16. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J. Am. Dietetic Assoc*. 2001; 101 (3): 294–301. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5.
  17. Martins M.C., Lima N., Knobel M., Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J. Endocrinol. Invest*. 1989; 12 (4): 239–244. DOI.org/10.1007/BF03349973.
  18. Burgi H. Iodine excess. Best Practice and Research: *Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2010; 24 (1): 107–115. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
  19. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives Int. Med*. 2012; 172 (2): 153–159. DOI 10.1001/archinternmed.2011.677.
  20. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S., Khamaisi M. Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Res. Int*. 2013; 2013: 1–8. DOI:10.1155/2013/123589.
  21. Schilp J., de Blok C., Langelaan M., Spreeuwenberg P., Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014; 15 (1): 2. DOI: 10.1186/1471-2369-15-2.
  22. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (4): 379–386. DOI: 10.1056/NEJMcp050801.
  23. Harjai K.J., Raizada A., Shenoy C., Sattur S., Orshaw P., Yaeger K., Boura J., Aboufares A., Sporn D., Stapleton D. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (6): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.051.
  24. KIDGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 116–121. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
  25. Kauykov I.G. Contrast-induced nephropathy. M.: GOETAR-Media, 2009. 720 p. (In Russian)
  26. Contrast-induced nephropathy (Pharmacology of X-ray contrast agents). V.A. Raptanova, A.A. Speranckaya, S.N. Proshin. M.: PEDIATR, 2016; 7 (1): 97–105. (In Russian)
  27. Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. G.V. Volgina, N.L. Kozlovskaya, D.Y. Shchekochikhin. M., 2014. (In Russian)
  28. Fliser D., Laville M., Covic A., Fouque D., Vanholder R., Juillard L., Biesenet W.V. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263–4272. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
  29. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191 (2): 376–382. DOI:10.2214/AJR.07.3280.
  30. Kwasa E.A., Inayak S., Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br. J. Radiol*. 2014; 87: 2–5. DOI:10.1259/bjr.20130738.
  31. Aurelio A., Durante A. Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Interventions: Pathogenesis, Risk Factors, Outcome, Prevention and Treatment. *Cardiology*. 2014; 128 (1): 62–72. DOI:10.1159/000358042.
  32. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68: 14–22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
  33. Thomsen H.S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br. J Radiol*. 2003; 76 (908): 513–518. DOI: 10.1259/bjr/26964464.
  34. Kappel J. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *Nephrology*. 2002; 166: 473–477.
  35. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A., Heckmann M., Kramann B., Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235 (3): 843–849. DOI: 10.1148/radiol.2353040726.
  36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 491–499. DOI: 10.1056/NEJMoa021833.
  37. Taliere C.P., Vlietstra R.E., Ilstrup D.M., Burnett, J.C., Menke K.K., Stensrud S.L., Holmes, D.R. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991; 17 (2): 384–390. DOI.org/10.1016/S0735-1097(10)80103-2.
  38. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993; 188 (1): 171–178. DOI: 10.1148/radiology.188.1.8511292.
  39. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of isoosmolariodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009; 250 (1): 68–86. DOI: 10.1148/radiol.2501080833.



40. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E., Gelormini J.L., Labinaz M., Moreyra A.E. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007; 115 (25): 3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
41. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (7): 645–654. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.002.
42. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., Grotti S., Limbruno U., Liistro F., Carrera A., Angioli P., Picchi A., Ducci K., Pierli C. Impact of isoosmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] trial). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006.
43. Dong M., Jiao Z., Liu T., Guo F., Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2012; 25 (3): 290–301. DOI: 10.5301/jn.5000067.
44. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., Michel S.J., Fine J.P., Pozniak M.A. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3): 711–718. DOI: 10.2214/AJR.08.1413.
45. Solomon R., Dery G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int.* 2006; 100: 51–53. DOI: 10.1038/sj.ki.5000375.
46. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Cohen J.J., Harrington J.T. Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am. J. Med.* 1983; 74: 243–248. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
47. Katholi R.E., Woods W.T. Jr, Taylor G.J., Deitrick C.L., Womack K.A., Katholi C.R., McCann W.P. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 64–71. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426.
48. Mehran R., Nikolsky E. Contrast induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 11–15. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368.
49. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 27–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022.
50. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G.S., Lansky A.J., Moses J.W., Stone G.W., Leon M.B., Dangas G.A. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
51. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Byrne D.W., Postaci N., Bayata S., Majchrzak K.M., Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 2–9. DOI: 10.1159/000092481.
52. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast-induced nephropathy. *J. Urol.* 2007; 178 (6): 2277–2283. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.054.
53. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Bayata S., Tanrisev M., Varol U., Ersoy R., Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 819. DOI: 10.1093/ndt/gfl636.
54. Chang C.F., Lin C.C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *J. Chine. Med. Assoc.* 2013; 76: 673–681. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.08.011.
55. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36: 730–740.
56. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 261–262. DOI: 10.2215/CJN.04951107.
57. Lameire N., Adam A., Becker C.R., Davidson C., McCullough P.A., Stacul F., Tumlin J. Baseline Renal Function Screening. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (6A): 21–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.021.
58. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
59. Yari beygi H., Farrokhi F.R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem.* 2018; 119 (4): 2990–2998. DOI: 10.1002/jcb.26450.
60. Okamura D.M., Pennathur S., Pasichnyk K., López-Guisa J.M., Collins S., Febbraio M., Heinecke J., Eddy A.A. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 495–505. DOI: 10.1681/ASN.2008010009.
61. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int.* 2006; 69: 16–19. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
62. Balemans C.E., Reichert L.J., van Schelven B.I., van den Brand J.A., Wetzels J.F. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology*. 2012; 263 (3): 706–713. DOI: 10.1148/radiol.12111667.
63. Andersen K.J., Christensen E. I., Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest. Radiol.* 1994; 29: 955–962.
64. Thomsen H.S. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (6): 1463–1471. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328011c96f.
65. Ellis J.H., Cohan R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (5): 801–811. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.06.003.
66. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 122 (23): 2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.
67. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V., Holleman J.H., Roush T.S., Kowalchuk G.J., Bersin R.M., Van Moore A., Simonton C.A. 3rd, Rittase R.A., Norton H.J., Kennedy T.P. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 291 (19): 2328–2334. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
68. Masuda M., Yamada T., Mine T., Morita T., Tamaki S., Tsukamoto Y., Okuda K., Iwasaki Y., Hori M., Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy





- in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (5): 781–786. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.098.
69. Jang J.S., Jin H.Y., Seo J.S., Yang T.H., Kim D.K., Kim T.H., Urm S.H., Kim D.S., Kim D.K., Seol S.H., Kim D.I., Cho K.I., Kim B.H., Park Y.H., Je H.G., Ahn J.M., Kim W.J., Lee J.Y., Lee S.W. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circulation J.* 2012; 76 (9): 2255–2265. DOI:10.1253/circj.CJ-12-0096.
  70. Tamura A., Goto Y., Miyamoto K., Naono S., Kawano Y., Kotoku M., Watanabe T., Kadota J. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 921–925. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.05.034.
  71. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (10): 1584–1592. DOI: 10.2215/CJN.03120509.
  72. Vasheghani-Farahani A., Sadigh G., Kassaian S.E., Khatami S.M., Fotouhi A., Razavi S.A., Mansournia M.A., Yamini-Sharif A., Amirzadegan A., Salarifar M., Sadeghian S., Davoodi G., Borumand M.A., Esfehiani F.A., Darabian S. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (4): 610–618. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.05.016.
  73. Gleeson T.G., Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
  74. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idee J.-M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest. Radiology.* 2010; 45 (4): 188–195. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181d2eed8.
  75. Lee H.-C., Sheu S.-H., Liu I.-H., Lee C.-C., Hsieh C.-C., Yen H.-W., Lai W.-T., Chang J.-G. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 56–62. DOI: 10.5301/JN.2011.7741.
  76. Briguori C., Colombo A., Violante A., Balestrieri P., Manganelli F., Elia P.P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Pierfranco R., Scarpato P., Focaccio A., Libreria M., Bonizzoni E., Ricciardelli B. Standard vs. double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (3): 206–211. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.016.
  77. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrastagent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184. DOI:10.1056/NEJM200007203430304.
  78. Ferrario F., Barone M.T., Landoni G., Genderini A., Heidemperger M., Trezzi M., Piccaluga E., Danna P., Scorza D. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy – a randomized controlled study. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2009; 24 (10): 3103–3107. DOI: 10.1093/ndt/gfp306.
  79. Alexopoulos E., Spargias K., Kyrzopoulos S., Manginas A., Pavlides G., Voudris V., Lerakis S., McLean D.S., Cokkinos D.V. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic lowosmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am. J. Med. Scie.* 2010; 339 (1): 25–30. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181c06e70.
  80. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B., Reynen K., Kuhlisch E., Strasser R.H. Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (5): 279–286.

**Для корреспонденции\*:** Кабанов Андрей Викторович – 150063 Ярославль, ул. Труфанова, д. 21, кв. 16. Тел.: +7-903-691-22-81. E-mail: andkab@yandex.ru

**Хохлов Александр Леонидович** – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Ярославль.

**Кабанов Андрей Викторович** – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, Ярославль.

**Козлова Ольга Георгиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета, Ярославль.

**Contact\*:** Andrey V. Kabanov – 150063, Yaroslavl, Russia, Trufanova str., 21-16. Phone: +7-903-691-22-81. E-mail: andkab@yandex.ru

**Khokhlov Alexander Leonidovich** – corresponding-member of the Russian Academy of Sciences, doctor of med. sci., Professor, head of Clinical Pharmacology Department, Yaroslavl.

**Kabanov Andrey Viktorovich** – cand. of med. sci., assistant of Clinical Pharmacology Department, Yaroslavl.

**Kozlova Olga Georgievna** – cand. of med. sci., associate Professor of the Department of Therapy of Pediatric Faculty, Yaroslavl.

Поступила в редакцию 12.07.2018.  
Принята к печати 15.08.2018.

Received on 12.07.2018.  
Accepted for publication on 15.08.2018.