

# АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

DOI: 10.17691/stm2017.9.4.19  
УДК 616.61–008.64–036.12–038–07  
Поступила 10.05.2017 г.



**Н.А. Яркова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика;  
**Н.Н. Боровков**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика  
Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — разработка алгоритма ранней диагностики контраст-индуцированной нефропатии с использованием биомаркеров почечного повреждения цистатина С, нефрина и липокалина 2.

**Материалы и методы.** В исследование включено 84 пациента, которым впервые проведено чрескожное коронарное вмешательство с использованием рентгеноконтрастных препаратов. 1-ю группу составили пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n=44), 2-ю — пациенты без нарушений углеводного обмена (n=40). У всех пациентов до и после процедуры определяли концентрацию биомаркеров почечного повреждения.

**Результаты.** Установлено, что цистатин С, нефрин, липокалин 2 имеют высокую чувствительность и специфичность. Определение их в течение 3 сут позволяет объективно судить о динамике контраст-индуцированной нефропатии. Предложенный алгоритм с использованием биомаркеров дает возможность прогнозировать развитие острой почечной недостаточности при оперативных вмешательствах на коронарных артериях с введением контраста и своевременно проводить превентивную терапию и интенсивную регидратацию.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированная нефропатия; сахарный диабет 2-го типа; цистатин С; нефрин; липокалин 2.

**Как цитировать:** Yarkova N.A., Borovkov N.N. Algorithm for early diagnosis of contrast-induced nephropathy using biomarkers of renal damage. Modern Tehnologies in Medicine 2017; 9(4): 156–161, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.19>

English

## Algorithm for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy Using Biomarkers of Renal Damage

**N.A. Yarkova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik;  
**N.N. Borovkov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik  
Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005,  
Russian Federation

**The aim of the study** was to develop an algorithm for early diagnosis of contrast-induced nephropathy using renal damage biomarkers cystatin C, nephrin, and lipocalin 2.

**Materials and Methods.** Eighty-four patients, who for the first time underwent transcatheter coronary intervention with radiocontrast agents, were included in the study. Group 1 was composed of patients with diabetes mellitus type 2 (n=44), group 2 consisted of patients without carbohydrate metabolism impairment (n=40). All patients were determined the concentration of renal damage biomarkers before and after the procedure.

**Results.** Cystatin C, nephrin, and lipocalin 2 have been established to have high sensitivity and specificity. Determining them for 3 days enables objective assessment of the contrast-induced nephropathy dynamics. The proposed algorithm with biomarker application makes it possible to predict the development of acute renal insufficiency during operative interventions on the coronary arteries with introduction of contrast agents, and to carry out preventive therapy and intensive rehydration.

**Key words:** contrast-induced nephropathy; diabetes mellitus type 2; cystatin C; nephrin; lipocalin 2.

**Для контактов:** Наталья Александровна Яркова, e-mail: [n.yarkova@mail.ru](mailto:n.yarkova@mail.ru)

В последние годы увеличилось применение рентгеноконтрастных препаратов при урографии, ангиографии, компьютерной томографии и проведении операционных процедур. Ежегодно в мире используется более 80 млн доз. Несмотря на разработку более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным [1–5]. У пациентов с исходно нарушенной функцией почек риск развития данной патологии существенно выше, чем у пациентов с приобретенной, а у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) частота развития КИН может возрасти до 50% и более [6]. КИН является причиной острого повреждения почек, возникающего после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата [7–10].

В настоящее время уровень креатинина сыворотки крови признан «золотым стандартом» в диагностике КИН. Согласно рекомендациям KDIGO (2012) эта патология диагностируется при повышении уровня креатинина от исходного на 26 мкмоль/л в течение 48–72 ч после введения контрастного вещества при исключении других причин [11–13]. Однако сам по себе креатинин лишь относительно отражает состояние почечной функции. Например, установлено, что около 50% ренальной функции может быть утрачено до повышения его уровня [14]. К тому же неспецифичность сывороточного креатинина при токсическом повреждении почек и его зависимость от ряда неренальных факторов обуславливает поиск новых маркеров КИН [15, 16].

**Цель исследования** — разработка алгоритма ранней диагностики контраст-индуцированной нефропатии с использованием биомаркеров почечного повреждения цистатина С, нефрина и липокалина 2.

**Материалы и методы.** В исследование включено 84 пациента, которым впервые было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрена Этическим комитетом Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, от пациентов получено информированное согласие. Больные были разделены на две группы: 1-я (основная) группа — пациенты с СД 2-го типа (n=44); 2-я (контрольная) группа — пациенты без нарушений в углеводном обмене (n=40). Диагноз СД 2-го типа устанавливали согласно национальным стандартам по диагностике и лечению сахарного диабета [17].

Всем больным проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Гликозилированный гемоглобин HbA1c исследовали на анализаторе D-10 со стандартными наборами (Bio-Rad, Франция). Показатели липидного спектра и уровень креатинина определяли с использованием диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум», (Санкт-Петербург, Россия), мочевины — с помощью диа-

ностического набора Мочевина ФС («Диакон-ДС», Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology Inc., США). У пациентов до и после проведения ЧКВ определяли уровень цистатина С в сыворотке крови, нефрина в моче и липокалина 2/NGAL в плазме крови.

Цистатин С — негликозилированный белок, который используется в качестве биомаркера острой почечной недостаточности. Этот белок может указывать на развитие КИН раньше, чем креатинин, — уже на 1-е сутки. Цистатин С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим тестом с помощью диагностического набора Cystatin C FS (DiaSys Diagnostic Systems, Германия). Его нормальные значения составляют 0,58–1,02 мг/мл [18, 19]. Нефрин — поробразующий белок, который участвует в формировании почечного фильтра, имеющего большое значение в выведении контрастного вещества. Нефрин определяли в средней порции утренней мочи методом иммуноферментного анализа на автоматическом приборе EVOLIS Twin Plus (Bio-Rad, Франция). Нормальные значения нефрина в моче — 0,118–20,0 нг/мл [19–21].

Липокалин 2 — белок с молекулярной массой 25 кДа в виде мономера. Это наиболее ранний биомаркер острого повреждения, поскольку он накапливается в крови в первые часы развития КИН. Липокалин 2 определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Siemens с помощью набора NGAL-Test Reagent kit (BioPorto Diagnostics, Дания) иммунотурбидиметрическим методом. Нормальные значения липокалина 2 в плазме крови — 37–106 нг/мл. Повышение его уровня после ЧКВ более 150 нг/мл расценивали как КИН [20, 22].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на основании креатинина рассчитывали с помощью формулы Cockcroft–Gault, стандартизированной на площадь поверхности тела, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и уравнения CKD-EPI [23].

У всех пациентов перед проведением ЧКВ оценили риск возникновения КИН по шкале R. Mehran. Менее 5 баллов — низкий риск развития КИН, 6–10 баллов — средний, 11–16 баллов — высокий, более 16 баллов — очень высокий [24].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 7.0. При анализе данных применяли методы непараметрической статистики в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]). Качественные признаки представлены абсолютными значениями, через дробь указаны процентные доли. Достоверность различий независимых групп по одному признаку определили методом ANOVA по Краскелу–Уоллису. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Основная группа пациентов была в основном сопоставима с контрольной по возрасту, полу, длительности сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, индексу массы тела, уровню гематокрита, сердечной недостаточности (III–

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, Me [25p; 75p], абс. число/%

Показатели	1-я группа — сахарный диабет 2-го типа (n=44)	2-я группа — без нарушений углеводного обмена (n=40)	p
Возраст, лет	60,92 [51,2; 65,0]	59,9 [49,7; 66,0]	0,4
Пол:			
мужчины	28/63,6	26/65	0,85
женщины	16/36,4	14/35	0,85
Длительность сахарного диабета 2-го типа, лет	6,2 [0,5; 13,2]	—	—
Длительность гипертонической болезни, лет	20,6 [11,0; 22,4]	19,8 [10,8; 20,9]	0,07
Длительность ишемической болезни сердца, лет	9,54 [4,50; 15,0]	8,86 [5,20; 14,20]	0,05
Длительность заболеваний почек, лет	5,6 [3,2; 6,4]	4,9 [2,8; 5,9]	0,07
Индекс массы тела	29,54 [27,35; 31,49]	28,49 [25,30; 30,80]	0,38
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	150,2 [140,0; 160,0]	142,2 [140,0; 150,0]	0,04
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	92,8 [90,0; 100,0]	87,5 [80,0; 90,0]	0,01
HbA1c, %	9,5 [6,8; 11,3]	5,7 [5,2; 6,1]	0,004
Мочевая кислота, мкмоль/л	405,1 [320,0; 477,0]	302 [246; 392]	0,01
Гематокрит, л/л	0,41 [0,38; 0,49]	0,42 [0,39; 0,44]	0,06
Общий холестерин, ммоль/л	5,96 [5,60; 6,80]	5,14 [4,90; 6,90]	0,04
Триглицериды, ммоль/л	2,97 [1,63; 2,95]	1,83 [1,25; 2,34]	0,01
Атерогенный индекс	3,61 [3,0; 4,20]	3,57 [2,70; 4,40]	0,08
Фракция выброса левого желудочка, %	51,96 [51,0; 59,0]	52,0 [50,0; 58,7]	0,2
Сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA	16/36,3	12/30	0,08
Множественное поражение коронарных сосудов	24/54,5	13/32,5	0,001
Объем контраста, мл	174,9 [50,0; 220,0]	167,7 [55,0; 220,0]	0,2
Селективная коронарография со стентированием	33/75	29/72,5	0,08

IV классы по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA), фракции выброса левого желудочка, объему введенного контраста и характеру интервенционной терапии. Однако у пациентов с СД 2 систолическое и диастолическое артериальное давление, HbA1c, уровень мочевой кислоты и показатели липидного обмена были статистически значимо выше. У них также значительно чаще встречалось множественное поражение коронарных сосудов, определенное как гемодинамически значимый стеноз двух и более коронарных сосудов (табл. 1).

По шкале R. Mehran группу очень высокого риска развития КИН составили 18 (21,5%) пациентов; высокого риска — 32 (38%) пациентов; среднего и низкого риска — 26 (30,9%) и 8 (9,6%) соответственно.

Изучено функциональное состояние почек у пациентов основной (табл. 2) и контрольной (табл. 3) групп до ЧКВ и в течение 3 сут после проведения контрастных процедур с помощью стандартных показателей диагностики КИН (мочевины, креатинина сыворотки крови и СКФ) [11, 12, 25] и новых биомаркеров (цистатина С, нефрина и липокалина 2).

С учетом критериев KDIGO (2012) и повышенных уровней новых биомаркеров КИН была диагностирована у всех пациентов основной группы и у 35 из 40 (87,5%) пациентов группы контроля. У пациентов обеих групп отмечено повышение уровней сывороточного креатинина крови, мочевины, новых биомаркеров и снижение СКФ после введения контрастных веществ. Нормализация мочевины и креатинина крови на фоне адекватно проводимой гидратации выявлена на 2–3-и сутки после контрастных процедур. СКФ осталась сниженной, несмотря на проводимую терапию.

В основной группе уровни цистатина С и нефрина оставались повышенными по сравнению с исходными данными ( $p=0,01$  и  $p=1 \cdot 10^{-5}$  соответственно), наметилась тенденция к снижению липокалина 2, однако данный маркер в течение 2–3 сут после ЧКВ был также выше по сравнению с исходным уровнем ( $p=1 \cdot 10^{-5}$ ). Аналогичные результаты получены и у пациентов группы контроля. Исходный уровень новых биомаркеров был в норме, что свидетельствует о том, что почки до введения контрастных веществ не были скомпрометированы. Это указывает на высокую спе-

Таблица 2

Характеристика показателей функционального состояния почек до и после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n=44), Me [25p; 75p]

Показатели	Исходно — до чрескожного коронарного вмешательства	После чрескожного коронарного вмешательства					
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	p*	p <sup>+</sup>	p <sup>у</sup>
Мочевина, ммоль/л	6,8 [5,4; 7,9]	10,4 [5,8; 16,5]	9,9 [5,9; 10,1]	8,1 [5,8; 10,2]	0,02	0,03	0,02
Креатинин, мкмоль/л	95,2 [83,0; 108,0]	127,8 [105,9; 140,4]	113,8 [91,2; 135,4]	86,45 [69,40; 103,50]	0,001	0,02	0,02
Цистатин С, мг/мл	1,28 [1,05; 1,29]	1,48 [1,48; 1,80]	1,49 [1,47; 1,72]	1,32 [1,28; 1,37]	1·10 <sup>-5</sup>	0,01	0,02
Нефрин, нг/мл	21,6 [18,9; 23,2]	55,8 [47,2; 62,3]	53,6 [48,3; 56,0]	53,4 [49,2; 55,3]	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>
Липокалин 2, нг/мл	72,6 [68,9; 92,0]	330 [220; 368]	270 [225; 348]	220 [169; 280]	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>
Скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft–Gault, мл/мин	79,37 [78,0; 88,50]	67,0 [62,0; 69,8]	69,0 [67,0; 69,9]	68,0 [65,0; 72,8]	0,01	0,02	0,04
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,8 [68,0; 87,6]	50,7 [48,9; 62,9]	56,2 [50,2; 68,9]	64,8 [56,0; 72,0]	0,01	0,01	0,04
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76,1 [57,1; 82,8]	49,7 [47,1; 59,8]	55,3 [50,2; 62,7]	62,2 [54,0; 70,7]	0,01	0,02	0,04

П р и м е ч а н и е: p\*, p<sup>+</sup>, p<sup>у</sup> — статистически значимая разница показателей между исходными значениями и значениями на 1-, 2-, 3-и сутки соответственно.

Таблица 3

Характеристика показателей функционального состояния почек до и после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов без нарушений углеводного обмена (n=40), Me [25p; 75p]

Показатели	Исходно — до чрескожного коронарного вмешательства	После чрескожного коронарного вмешательства					
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	p*	p <sup>+</sup>	p <sup>у</sup>
Мочевина, ммоль/л	6,52 [5,30; 7,60]	6,8 [5,8; 7,1]	6,08 [5,9; 7,0]	6,12 [5,80; 7,10]	0,1	0,2	0,1
Креатинин, мкмоль/л	92,1 [83,0; 110,0]	118,7 [105,9; 140,4]	98,2 [96,7; 104,0]	94,4 [89,0; 99,7]	0,01	0,02	0,1
Цистатин С, мг/мл	1,01 [0,98; 1,03]	1,28 [1,22; 1,62]	1,31 [1,28; 1,65]	1,29 [1,20; 1,32]	1·10 <sup>-5</sup>	0,01	0,02
Нефрин, нг/мл	15,6 [11,2; 17,9]	42,6 [32,8; 58,9]	41,8 [38,2; 56,9]	40,9 [38,3; 55,4]	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>
Липокалин 2, нг/мл	52,3 [38,0; 102,0]	296 [190; 312]	282 [206; 303]	273 [180; 283]	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-5</sup>
Скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft–Gault, мл/мин	81,35 [72,0; 84,50]	72,0 [63,8; 71,2]	74,8 [67,0; 76,2]	78,2 [68,0; 81,2]	0,03	0,2	0,4
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,9 [62,6; 87,4]	67,85 [49,80; 63,30]	71,4 [52,8; 72,1]	73,8 [61,0; 78,0]	1·10 <sup>-5</sup>	0,05	0,1
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,7 [59,1; 86,2]	62,7 [46,8; 61,2]	63,8 [50,8; 65,6]	64,3 [53,0; 65,7]	0,001	0,02	0,04

П р и м е ч а н и е: p\*, p<sup>+</sup>, p<sup>у</sup> — статистически значимая разница показателей между исходными значениями и значениями на 1-, 2-, 3-и сутки соответственно.

цифичность и чувствительность таких биомаркеров в диагностике КИН. По данным ряда исследований, специфичность в среднем составляет 74%, а чувствительность — 90% [11, 15, 16, 18–21].

Особый интерес представляло проследить динамику указанных биомаркеров в течение 1 сут после ЧКВ (табл. 4).

Анализируя данные суточной динамики креатинина сыворотки крови и цистатина С, нефрина и

липокалина 2 у пациентов с СД 2 после введения контрастных веществ, можно констатировать увеличение креатинина через 24 ч после ЧКВ. После введения контрастных веществ отмечается статистически значимое увеличение уровня липокалина 2 в плазме крови через 2 ч, цистатина С — через 6 ч и нефрина в моче — через 8 ч.

С учетом полученных данных можно предложить алгоритм ранней диагностики КИН у пациентов, кото-

Таблица 4

Динамика биомаркеров до и после чрескожного коронарного вмешательства в первые сутки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n=44), Ме [25p; 75p]

Показатели	Исходно — до чрескожного коронарного вмешательства	После чрескожного коронарного вмешательства				
		через 2 ч	через 4 ч	через 6 ч	через 8 ч	через 24 ч
Креатинин, мкмоль/л	95,2 [83,0; 108,0]	94,6 [82,0; 106,0]	96,7 [86,0; 108,0]	95,8 [92,0; 110,0]	102,3 [97,0; 116,0]	127,8 [105,9; 140,4]
Цистатин С, мг/мл	1,28 [1,05; 1,29]	1,29 [1,04; 1,29]	1,29 [1,05; 1,30]	1,44 [1,07; 1,48]	1,45 [1,27; 1,50]	1,48 [1,48; 1,80]
Нефрин, нг/мл	21,6 [18,9; 23,2]	23,6 [19,8; 28,8]	28,6 [22,3; 29,9]	29,8 [25,8; 32,6]	48,9 [33,9; 52,1]	55,8 [47,2; 62,3]
Липокалин 2, нг/мл	72,6 [68,9; 92,0]	296 [223; 302]	304 [289; 323]	310 [298; 324]	328 [304; 334]	330 [220; 368]

Примечание: p<0,01 — статистически значимая разница показателей между исходными значениями и суточной динамикой.

**ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ  
КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ**

**До проведения контрастных процедур**

Определение факторов риска КИН с помощью стандартных показателей:

- анамнез, общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит);
- общий анализ мочи, креатинин в сыворотке крови;
- расчет скорости клубочковой фильтрации, стандарт на площадь поверхности тела;
- оценка риска развития КИН по шкале R. Mehran

Диагностика КИН с помощью новых биомаркеров:

- липокалин 2 в плазме крови;
- нефрин в моче;
- цистатин С в крови

**После проведения контрастных процедур**

Определение новых биомаркеров через 2, 24, 48 ч:

- липокалин 2 в плазме крови;
- цистатин С в крови;
- нефрин в моче

Примечание. При диагностике КИН до контрастной процедуры — превентивная терапия; после процедуры — интенсивная регидратация.

**Алгоритм ранней диагностики контраст-индуцированной нефропатии**

рым планируется проведение контрастных процедур (см. рисунок). Данный алгоритм позволяет: 1) определить группу индивидуального риска развития КИН, 2) своевременно диагностировать КИН с помощью предложенных биомаркеров и 3) эффективно провести профилактику развития острой почечной недостаточности вследствие токсического действия рентгеноконтрастных препаратов.

**Заключение.** Разработанный алгоритм диагностики контраст-индуцированной нефропатии позволяет прогнозировать развитие острой почечной недостаточности

сти и своевременно проводить превентивную терапию и интенсивную регидратацию.

Биомаркеры почечного повреждения (цистатин С, нефрин и липокалин 2) благодаря высокой чувствительности и специфичности позволяют диагностировать контраст-индуцированную нефропатию в течение первых суток после чрескожного коронарного вмешательства, что особенно важно у больных сахарным диабетом 2-го типа.

**Финансирование исследования.** Проведенное исследование (2013–2016 гг.) реализовано при финансовой поддержке Нижегородской государственной медицинской академии.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Литература/References**

1. Brown J.R., DeVries J.T., Piper W.D., Robb J.F., Hearne M.J., Ver Lee P.M., Kellet M.A., Watkins M.W., Ryan T.J., Silver M.T., Ross C.S., MacKenzie T.A., O'Connor G.T., Malenka D.J. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008; 155(2): 260–266, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.007>.
2. 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 simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393–1399, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(04\)01445-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(04)01445-7).
3. Lee P.T., Chou K.J., Liu C.P., Mar G.Y., Chen C.L., Hsu C.Y., Fang H.C., Chung H.M. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1015–1020, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.033>.
4. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2011; 4: 27–32. Domoradskaya A.I. Contrast-induced nephropathy: risk factors. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2011; 4: 27–32.

5. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007; 334: 283–290, <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e318068ddf9>.
6. Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Терапевтический архив* 2013; 85(6): 90–95. Mironova O.Yu. Contrast-induced nephropathy. *Terapevticheskii arkhiv* 2013; 85(6): 90–95.
7. Волгина Г.В. Контрастиндуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть II). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 176–183. Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategies (Part II). *Nefrologiya i dializ* 2006; 8(2): 176–183.
8. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6): 27–36, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.022>.
9. Rudnick M., Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 263–272, <https://doi.org/10.2215/cjn.03690907>.
10. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 491–499, <https://doi.org/10.1056/nejmoa021833>.
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International* 2012; 2(Suppl 1): 1–141.
12. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(2): 376–382, <https://doi.org/10.2214/ajr.07.3280>.
13. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkipati S., Boura J.A., Yerkey M.W., Glazier S., Grines C.L., O'Neill W.W. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93(12): 1515–1519, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.008>.
14. James M.T., Ghali W.A., Knudtson M.L., Ravani P., Tonelli M., Faris P., Pannu N., Manns B.J., Klarenbach S.W., Hemmelgarn B.R.; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; 123(4): 409–416, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.970160>.
15. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремцева М.А., Моисеев В.С. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. *Терапевтический архив* 2014; 86(6): 88–93. Kobalava Zh.D., Villevall'de S.V., Efremovtseva M.A., Moiseev V.S. Biomarkers of acute kidney injury: current views and prospects. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86(6): 88–93.
16. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J., Paul M.D., Genge M., Withers J., Farid N., McManamon P.J. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320(3): 143–149, <https://doi.org/10.1056/nejm198901193200303>.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Яркова Н.А., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Липатов Д.В., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск). Под ред. Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1–112. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.R., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Lipatov D.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care (8th edition). M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov (editors). *Diabetes mellitus* 2017; 20(1S): 1–112, <https://doi.org/10.14341/dm20171s8>.
18. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Занозина О.В., Носов В.П. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Современные технологии в медицине* 2013; 5(4): 89–93. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Zanozina O.V., Nosov V.P. Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2013; 5(4): 89–93.
19. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 261–262.
20. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Под ред. Долгова В.В. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2015; 418 с. *Immunokhimicheskii analiz v laboratornoy meditsine* [Immunochemical analysis in laboratory medicine]. Pod red. Dolgova V.V. [Dolgov V.V. (editor)]. Moscow–Tver: ООО “Izdatel'stvo “Triada”; 2015; 418 p.
21. Яркова Н.А. Нефрин — ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский альманах* 2017; 2(47): 101–103. Yarkova N.A. Nephryn — early marker of kidney disorder in the case of diabetes mellitus of the 2nd type. *Meditsinskiy al'manakh* 2017; 2(47): 101–103.
22. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 491–499, <https://doi.org/10.1056/nejmoa021833>.
23. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 1909–1913, <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1909>.
24. 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 simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393–1399, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(04\)01445-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(04)01445-7).
25. Solomon R.J., Mehran R., Natarajan M.K., Doucet S., Katholi R.E., Staniloae C.S., Sharma S.K., Labinaz M., Gelormini J.L., Barrett B.J. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7): 1162–1169, <https://doi.org/10.2215/cjn.00550109>.