

Контрастиндуцированная нефропатия у больных сахарным диабетом

М.Ш. Шамхалова, Н.В. Зайцева,
К.О. Курумова, М.В. Шестакова

Эндокринологический научный центр, Москва

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) стала важной клинической проблемой, растущей параллельно с широким распространением диагностических и лечебных процедур с использованием контрастных средств, ввиду основного пути их элиминации через почки. По данным Американской ассоциации сердца, только в 2003 г. было проведено примерно 1414 тыс. процедур коронарной ангиографии и 664 тыс. процедур коронарной ангиопластики – наиболее популярных контрастных процедур [1]. Необходимость проведения этих процедур у больных сахарным диабетом (СД) обусловлена высоким риском развития ишемической болезни сердца, эталонным методом своевременной диагностики которой является коронарная ангиография. КИН определяется при фиксировании подъёма уровня креатинина сыворотки на 44 мкмоль/л или на 25 % от базового уровня в пределах 48 часов после проведения процедуры с контрастом в отсутствии альтернативных причин [2]. Чувствительные тесты почечной функции определяют преходящие менее значимые изменения у большинства пациентов, подвергшихся введению контрастных препаратов. Прогностическая значимость этих изменений при их преходящем характере не определена. Кроме того, уровень креатинина сыворотки сам по себе лишь относительно может отражать почечную функцию, особенно при прогрессировании почечной патологии, так как имеет ряд ограничений.

КИН стала третьей по частоте причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у госпитализированных пациентов [3]. Она ассоциируется с длительной госпитализацией, необходимостью проведения диализа в случае развития ОПН, прогрессированием кардиальной патологии, высокой смертностью в период пребывания в стационаре и после выписки [4, 5].

КИН обычно имеет преходящий характер: уровень креатинина повышается в течение трёх дней и возвращается к исходному уровню через 10 дней [6]. Однако 30–50 % пациентов, начавших получать гемодиализ в связи с КИН, могут остаться от него зависимыми в последующем [4, 7]. Прогноз во многом определяется своевременной оценкой факторов риска развития КИН и проведением адекватных превентивных мер.

Распространённость КИН в общей популяции не превышает 2 % [8]. В группах высокого риска (пациенты пожилого возраста, с предшествующей почечной патологией, СД, сердечной недостаточностью, гипотензией, анемией, дегидратацией, микеломной болезнью, при применении нестероидных противовоспалительных препаратов) распространённость КИН достигает 20–30 % [9, 10]. Систематический анализ публикаций по данной проблеме за период с 1966 г. по январь 2006 г. определил факторы риска, связанные с пациентом (хронические

почечные заболевания, СД, сердечная недостаточность, пожилой возраст, анемия, дисфункция левого желудочка), а также не связанные с пациентом (применение высокоосмолярных, ионизированных контрастных препаратов, их вязкость и объём) [11]. Состояние почечной функции до введения контраста – основная детерминанта развития КИН. В большом рандомизированном исследовании (The Iohexol Cooperative Study) только у 8 % из 1196 пациентов креатинин достиг критического значения при его базовом уровне менее 135 мкмоль/л. Мультивариантный анализ определил базовый уровень креатинина, мужской пол, СД, объём введённого контраста, почечную недостаточность независимыми предикторами КИН [12].

СД – важнейший фактор риска КИН [13]. Другие факторы риска вариационно с ним сочетаются, усугубляя ситуацию. В уже упомянутом исследовании The Iohexol Cooperative Study сочетание почечной недостаточности и СД значительно повышало риск развития ОПН. При одинаковой выраженности предсуществующей почечной патологии риск развития КИН выше у пациентов с СД, чем у не диабетиков. В то же время частота развития КИН при исходно нормальной функции почек была одинаковой в обеих группах больных [12]. Ранее было обращено внимание на то, что при развитии КИН в группах высокого риска (особенно при СД) чаще развивается олигурия и необходимо проведение диализа [14]. У пациентов с диабетической нефропатией (ДН) и уровнем креатинина 6,8 мг/дл частота развития КИН после проведения коронарографии достигала 92 % [15]. Особенно высок риск у больных СД при почечной патологии недиабетического генеза [16]. У пациентов без диабета и азотемии риск развития КИН достаточно низок (2 %), он достоверно повышается у лиц с диабетом без почечной патологии (16 %) и очень высок при сочетании диабета и азотемии (38 %) [17]. Более того, одно из последних исследований показало достоверно частое развитие КИН при проведении коронарографии у лиц с почечной патологией с преддиабетом (нарушенной гликемией натощак в рамках метаболического синдрома) по сравнению с лицами без такового [18]. R. Mehran с соавт. разработали методику оценки риска развития КИН после коронарных интервенций по балльной системе и включили СД в список восьми основных факторов риска (гипотензия, необходимость проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, сердечная недостаточность, уровень креатинина выше 1,5 мг/дл, возраст старше 75 лет, СД, анемия, объём введённого контраста). СД было присвоено три балла. Наиболее высок риск при сумме баллов 16 и больше [13]. Несмотря на не очень высокую значимость СД как такового в этой системе, больные диабетом с комплексом сопутствующей патологии (в т. ч. и отмеченной как независимые факторы риска КИН) находятся в наиболее опасной зоне.

Повышенный риск развития КИН при нарушении углеводного обмена тесно сопряжён с его основными патогенетическими механизмами – развитием ишемического поражения почечной ткани (вследствие снижения почечного кровотока) и прямого нефротоксического воздействия при введении контраста [19, 20]. В паренхиме почек является некроз тубулярных клеток с различной степенью регенерации. Часто обнаруживаются утрата мембран щётчатой каёмки клеток канальцев и цилиндры, состоящие из слущенных эпителиальных клеток канальцев (в анализах мочи). Может наблюдаться отёк и воспаление интерстиция. Вследствие ишемического и нефротоксического повреждения тубулярные клетки и обломки кле-

ток попадают в просвет канальцев, препятствуя потоку фильтрата. Вероятно, внутриканальцевая закупорка – главный нефронный механизм падения скорости клубочковой фильтрации. Некротизированные клетки в просвете канальцев не только прекращают движение мочи, но и, оставляя разрывы в базальной мембране канальцев, ведут к аномальной реабсорбции фильтрата.

Рентгенконтрастные препараты значимо снижают процессы оксигенации мозгового слоя почек. Даже в нормальном состоянии медуллярный слой почек хуже снабжается кислородом по сравнению с кортикальным слоем (давление кислорода 20 мм рт. ст. и 50 мм рт. ст. соответственно), что делает его особенно чувствительным к гипоксии в условиях проведения контрастных процедур. Этот эффект усиливается при применении высокоосмолярных контрастных препаратов, создающих высокую осмолярную нагрузку, а также под воздействием вазоконстрикторных факторов, которые через нейрогуморальные механизмы стимулируются при повреждении канальцев. Оценка роли этих факторов весьма важна для разработки превентивной тактики.

По данным ранних работ, адренергическая стимуляция и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не представляются вовлечёнными в развитие КИН [21]. В последующем были получены противоречивые данные. Исследования этого рода очень важны, поскольку многие пациенты, нуждающиеся в проведении диагностических и лечебных коронарных контрастных интервенций, имеют почечную патологию разной степени выраженности. Многие из них получают в комплексной терапии препараты, блокирующие РААС. Их влияние на почечную функцию в условиях контрастных интервенций мало изучено, а эти препараты широко применяются у лиц с корональной и почечной патологией (особенно при СД). В июле 2006 г. стартовало проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование The CAPTAIN Trial, призванное определить тактику терапии иАПФ при уровне креатинина сыворотки от 132 мкмоль/л и выше при проведении коронарографии для профилактики КИН.

Экспериментальные исследования показали критическую роль в развитии КИН такого важного вазоконстрикторного фактора, как эндотелин [22].

Роль аденозина в патогенезе КИН при СД реализуется посредством доминантного вазоконстрикторного эффекта на афферентные артериолы, что приводит к снижению почечного кровотока [23]. В качестве превентивной меры в связи с этим был предложен теofilлин – неселективный антагонист рецепторов аденозина. Кроме того, аденозин способствует повышенному образованию свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на эпителиальные клетки канальцев. В связи с этим гипотетически оправдано применение N-ацетилцистеина и бикарбоната натрия для профилактики КИН, поскольку они способны смягчить эти негативные воздействия.

Клинические и экспериментальные исследования доказывают важную роль в патогенезе КИН вида контрастного препарата [12, 19]. Различают высоко-, низко- и изосмолярные контрастные препараты. Осмолярность определяется соотношением между количеством атомов йода и количеством осмольно активных частиц. Чем выше это соотношение, тем больше атомов йода доставляется растворимыми частицами. До 1980-х гг. в основном использовались высокоосмолярные или ионные мономерные контрастные препараты с соотношением 1,5:1 и осмолярностью в пределах от 1000 до 2000 мОсм/кг (иоталамат, диатризоат, мет-

ризоат). С 1980-х гг. и до настоящего времени широко используются неионные низкоосмолярные мономерные препараты с соотношением 3:1 и осмолярностью в пределах от 500 до 1000 мОсм/кг (иогексол, иоверсол, иопарнидол). Особое значение приобретают новейшие препараты – неионные изосмолярные контрастные препараты (йодиксанол). Последние имеют осмолярность в диапазоне от 290 до 300 мОсм/кг, т. е. такую же, как и нормальная плазма, но повышенную вязкость.

Клинические исследования чётко продемонстрировали достоверное снижение риска развития КИН при применении низкоосмолярных контрастных препаратов по сравнению с высокоосмолярными у лиц с изолированной почечной патологией или в сочетании с СД [12].

В последние годы проводилось сравнение изосмолярных и низкоосмолярных контрастных средств. Исследование NEPHRIC (Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media) показало, что изосмолярное контрастное средство йодиксанол индуцирует достоверно реже повышение уровня креатинина сыворотки, чем низкоосмолярное средство йогексол у больных СД и хроническими почечными заболеваниями при проведении контрастных интервенций [24]. Систематический обзор 17 проспективных рандомизированных контролируемых исследований для оценки роли осмолярности контрастного средства в патогенезе КИН заключил, что и другие факторы, отличные от осмолярности контраста, могут играть значительную роль в патогенезе КИН, по крайней мере, в случае применения препаратов с осмолярностью 800 мОст/кг и ниже [25].

Помимо осмолярности важное значение в индуцировании КИН имеет доза вводимого контраста [10], высокое содержание в нём ионов [22, 44], высокая вязкость [10], интраартериальное введение [9], менее чем двухдневный перерыв между последовательными контрастными процедурами, срочное проведение контрастных интервенций по жизненным показаниям.

Больные СД 2 типа часто получают терапию метформином для контроля гликемии. Почти 90 % препарата выводится почками в течение 24 часов. Снижение почечной функции после введения контрастного препарата может замедлить клиренс метформина и способствовать развитию лактоацидоза [26]. Риск такого развития событий особенно высок среди больных СД 2 типа с исходно установленной почечной патологией, поскольку снижение почечной функции само по себе потенциально может вести к развитию лактоацидоза. В случае проведения контрастных интервенций больным СД 2 типа, получающим метформин, для профилактики развития КИН рекомендуется отмена препарата за 48 часов до проведения процедуры и возобновление его приёма не ранее 48 часов после процедуры при отсутствии признаков поражения почек. Согласно рекомендациям Комиссии по безопасности контрастных веществ Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) при исходно нормальном уровне креатинина приём метформина должен быть приостановлен во время проведения исследования и возобновлён через 48 часов при нормальной функции почек (нормальном уровне креатинина). При почечной патологии приём метформина отменяется за 48 часов до исследования и возобновляется через 48 часов после исследования, если уровень креатинина не изменился. Если необходимо провести контрастную интервенцию в неотложном порядке больным СД 2 типа при повышенном или неизвестном уровне креатинина, метформин отменяется, проводится оптимальная гидратация, мониторируется уровень креатинина,

мочевой кислоты сыворотки и pH крови. Следует отметить, что диabetологи рекомендуют отменить регулярный приём метформина при снижении почечной функции.

Гиперхолестеринемия и гиперурикемия, часто выявляемые у больных СД 2 типа, могут также играть определённую роль в патогенезе развития КИН. В экспериментальных исследованиях гиперхолестеринемия способствует КИН путём снижения продукции оксида азота – важнейшего вазодилатирующего фактора [27]. Гиперурикемия сопровождается повышенным синтезом свободных радикалов, активацией РААС, повышением уровня эндотелина-1, подавлением активности оксида азота, играющих значительную роль в патогенезе КИН [28]. Кроме того, кристаллы мочевой кислоты, попадая в просвет канальцев, ведут к внутриканальцевой обструкции, усугубляя постишемические повреждения.

Потенциальную опасность для больных СД представляют нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВ). Неселективные НСПВ и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 снижают продукцию простагландинов – мощных почечных вазодилаторов, тем самым усиливая вазоконстрикторный эффект контрастных агентов [29].

Анемия, как важный фактор прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД, ведёт к почечной гипоксии и рассматривается как фактор риска КИН при базовом уровне гематокрита менее 39 % у мужчин и менее 36 % у женщин. Низкий базовый уровень гематокрита являлся независимым предиктором достоверного повышения частоты КИН у пациентов не только с почечной патологией, но и без неё [30].

Для профилактики КИН было предложено много средств – перипроцедурная гидратация, бикарбонат натрия, N-ацетилцистеин, теofilлин, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, допамин, антагонисты эндотелина, предсердный натрийуретический пептид, фенолдопам, каптоприл, простагландин E₁, аскорбиновая кислота, гемодиализ после введения контрастного препарата, гемодиализация в течение и после контрастной процедуры. Однако в ходе проведения проспективных рандомизированных двойных слепых исследований некоторые из них не проявили достаточной эффективности. Среди них диуретики, маннитол, допамин, предсердный натрийуретический пептид, антагонисты рецептора эндотелина, фенолдопам, блокаторы кальциевых каналов, простагландин E₁. Для определения роли аскорбиновой кислоты в качестве антиоксидантного средства у лиц с почечной патологией для профилактики КИН необходимы дальнейшие исследования.

Перипроцедурная гидратация рассматривается как первоочередная профилактическая мера развития КИН, особенно в группах риска. Теоретически это обосновано эффектами гидратации, такими как снижение активности РААС, понижение уровня других вазоконстрикторов гормонов (эндотелин), повышение выведения натрия, предотвращение обструкции канальцев, антиоксидантное воздействие, разведение контрастного препарата в канальцах, что снижает прямое нефротоксическое действие на канальцевый эпителий [31]. В этой связи для больных СД необходимо добиваться максимальной компенсации углеводного обмена до проведения исследований, поскольку декомпенсация сама по себе ведёт к дегидратации.

Внутривенная перипроцедурная гидратация стала стандартной рекомендацией, особенно актуальной для лиц высокого риска развития КИН (включая больных СД). В основном она сводится к введению 0,9 % раствора хлорида натрия в дозе

1 мл/кг/ч в течение 24 часов начиная с 2–12 часов до введения контрастного препарата. Но до сих пор остаются некоторые вопросы, касающиеся минимально эффективной продолжительности гидратации, скорости её проведения, а также состава гидратирующей жидкости с учётом комплексной патологии больного. Для их разрешения необходимы дальнейшие большие проспективные рандомизированные исследования.

Большой интерес как к средству профилактики КИН по-прежнему проявляется к ацетилцистеину, поскольку он обладает антиоксидантными свойствами (прямое удаление свободных радикалов и опосредованное через продукцию глутатиона), вазодилатирующими свойствами, предотвращает гибель эндотелиальных клеток [32, 33]. Проведённые мета-анализы исследований, посвящённых этой теме, достаточно противоречивы. Несмотря на безопасность, простоту применения, дешевизну ацетилцистеина, на сегодняшний день достаточно ограниченные доказательства того, что наряду с адекватной гидратацией он может использоваться в качестве стандартного профилактического средства у пациентов высокого риска КИН.

Теofilлин – антагонист аденозина – также стал рассматриваться в последнее время как возможное средство профилактики КИН. Последний мета-анализ, включавший 9 рандомизированных контролируемых исследований, дал неоднозначные результаты, что не позволило рассматривать его как профилактический препарат [34]. В основном исследования этого направления проводились на небольшом количестве пациентов при отсутствии высокого риска развития КИН. Кроме того, теofilлин сам по себе может дать ряд побочных эффектов, включая желудочковую аритмию, эпилептические припадки, шок, потенцируемые приёмом других препаратов [23]. Теofilлин на сегодняшний день также не может быть рекомендован в качестве стандартной профилактической терапии КИН.

Роль гемодиализа и гемофильтрации у пациентов высокого риска КИН остаётся пока неясной. Двух-трёхчасовой гемодиализ эффективно выводит 60–90 % контрастного вещества, однако исследования не показали преимущества постпроцедурного гемодиализа для профилактики КИН [35].

Таким образом, при необходимости проведения контрастных процедур у больных СД следует оценить индивидуальный риск развития КИН и провести превентивные меры, основанные на понимании патогенетических механизмов развития этого грозного осложнения. Это тем более важно, что на сегодняшний день не разработана специфическая терапия КИН. В случае её развития ограничиваются только диализом и поддерживающей терапией. Исследования с применением контрастных препаратов у больных СД должны проводиться только в случае, если альтернативные визуализирующие тесты не могут обеспечить необходимой клинической информации. Это особенно важно для пациентов, СКФ которых менее 50 мл/мин/1,73 м² [3]. При плановом проведении процедуры необходимо добиваться максимальной компенсации углеводного обмена. Применяемые контрастные препараты из группы гипоосмолярных или изоосмолярных рекомендуются в минимально эффективных дозах. Риск развития КИН повышается с каждыми 100 мл введённого контрастного препарата. Нестероидные противовоспалительные препараты и диуретики должны быть исключены, по крайней мере, за 24 часа до процедуры. Метформин исключается за 48 часов до процедуры. Пациент должен быть обеспечен оптимальным режимом гидратации. Применение N-ацетилцистеина и парентеральное введение би-

карбоната натрия достаточно безопасны, но пока не носят общерекомендательного характера для профилактики КИН. Обязателен контроль креатинина сыворотки через 48 часов после проведённой контрастной процедуры.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2006 Update, p 35.
2. Barrett B.J., Parfrey P.S. Preventing nephropathy induced by contrast medium // N Engl J Med 2006;354:379–386.
3. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // Am J Kidney Dis 2002;39:930–936.
4. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L., et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // Am J Med 1997;103:368–375.
5. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E., et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // Am J Cardiol 2005;95:13–19.
6. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol 2004;44:1780–1785.
7. Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R., et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency // J Am Coll Cardiol 2000;36:1542–1548.
8. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy // Am J Roentgenol 2004;183:1673–1689.
9. Maeder M., Klein M., Fehr T., Rickli H. Contrast nephropathy; review focusing on prevention // J Am Coll Cardiol 2004;44:1763–1771.
10. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // CMAJ 2005;172:1461–1471.
11. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy // JAMA 2006;295:2765–2779.
12. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // The Iohexol Cooperative Study. 1995;47:254–261.
13. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // J Am Coll Cardiol 2004;44:1393–1399.
14. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography // Am J Med 1990;89:615–620.
15. Weinrauch L.A., Healy R.W., Leland O.S. et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy // Ann Intern Med 1977;86:56–59.
16. Toprak O., Cirit M. Risk factors contrast-induced nephropathy // Kidney Blood Press Res 2006;29:84–93.

17. Lautin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H. et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors // Am J Roentgenol 1991;157:49–58.
18. Toprak O., Cirit M., Yesil M. et al. 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.
19. Detrenis S., Meschi M., Musini S. et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art // Nephrol Dial Transplant 2005;20:1542–1550.
20. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy // Nephrol Dial Transplant Suppl 2005;20:6–11.
21. Katzberg R.W., Morris T.W., Burgener F.A. et al. Renal rennin and haemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography // Invest Radiol 1977;12:381–388.
22. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M. et al. Contrast media-associated nephrotoxicity // Semin Nephrol 1997;17:15–26.
23. Pfluger A., Larson T.S., Nath K.A. et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus // Mayo Clin Proc 2000;75:1275–1283.
24. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N Engl J Med 2003;348:491–499.
25. Solomon R. The role of osmolality in incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients // Kidney Int 2005;68:2256–2263.
26. Thomsen H.S., Morcos S.K. ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media // Eur Radiol 1999;9:738–740.
27. Andrade L., Campos S.B., Seguro A.C. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of arginine // Kidney Int;1998;53:1736–1742.
28. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. et al. uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans // Kidney Int 2004;66:1465–1470.
29. Heyman S.N., Brezis M., Epstein F.H. et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin // Kidney Int 1991;40:632–642.
30. Nikolsky E., Mehran R., Iasic Z. et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions // Kidney Int 2005;67:706–713.
31. Erley C.M. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? // Nephrol Dial Transplant 1999;14:1064–1066.
32. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K. et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy // J Am Soc Nephrol 2004;15:251–260.
33. Heyman S.N., Goldfarb M., Shina A. et al. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats // Kidney Int 2003;63:634–641.
34. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Teophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis // Arch Intern Med 2005;165:1087–1093.
35. Sterner G., Frennby B., Kurkus K. et al. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast medium nephropathy? // Scand J Urol Nephrol 2000;34:323–326.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Трудный пациент»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс	республика, край, область				
город		улица			
дом №	корп.		кв. №		
Адрес электронной почты*					
* Ваш e-mail будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент» или по e-mail: info@t-pacient.ru , academizdat@mail.ru					

