

Современные представления о контраст-индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога

А.А. Хильчук¹, С.В. Власенко^{1,2}, С.Г. Щербак², А.М. Сарана², А.М. Бабунашвили³

¹ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения
СПб ГБУЗ "Городская больница №40" Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,
197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

² Кафедра последипломного медицинского образования медицинского факультета СПбГУ,
197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

³ Отделение сердечно-сосудистой хирургии, Многопрофильная клиника ЦЭЛТ,
111123, ш. Энтузиастов, 62, Москва, Россия

Contemporary review of contrast-induced acute kidney injury. An interventional radiologist notion

A.A. Khilchuk¹, S.V. Vlasenko^{1,2}, S.G. Scherbak², A.M. Sarana², A.M. Babunashvili³

¹ Department of Interventional Radiology, City Hospital №40,
197706, Borisova str. 9, Sestroretsk, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Department of Postgraduate Medical Education, Saint-Petersburg State University,
197706, Borisova str. 9, Sestroretsk, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Department of Cardiovascular Surgery, Center for Endoscopic surgery and Lithotripsy,
111123, Shosse Entuziastov, 62, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: нефропатия, повреждение почек, контрастные вещества, биомаркеры почечного повреждения

Резюме

Клинически значимое контраст-индуцированное повреждение (КИ-ОПП) является тяжелым осложнением рентген-эндоваскулярных процедур и связана с высокими показателями заболеваемости, смертности и значимыми социо-экономическими потерями. Повреждение почек после выполнения коронароангиографии или чрескожного коронарного вмешательства может развиваться в 1-2% случаев общей популяции и у почти 50% пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. Основным и частым фактором, предрасполагающим к развитию контраст-индуцированного острого почечного повреждения, является уже имеющееся снижение почечной функции. Раннее выявление пациентов высокого риска развития КИ-ОПП со сниженной почечной функцией крайне важно для своевременного начала профилактических мер и последующего снижения вероятности повреждения почечной паренхимы с дальнейшим ухудшением почечной функции. Быстрая или почти мгновенная реакция некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение помогает в диагностике нефропатии и на сегодняшний день является перспективным направлением исследования. Несмотря на небольшое количество имеющихся различий в рекомендациях, существует несколько строгих позиций в профилактике и лечении контраст-индуцированной нефропатии. Внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП, в то время как иная фармакологическая поддержка требует дальнейшего изучения и проведения большего количества проспективных исследований. Данная статья посвящена обзору современной литературы, посвященной причинам, профилактике и лечению КИ-ОПП с позиции доказательной медицины.

Адрес для переписки: Хильчук Антон Андреевич

Телефон: +7 (931) 210-46-45 E-mail: anton.khilchuk@gmail.com

Abstract

Clinically relevant contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is a severe complication of interventional contrast-based procedures of all kinds. It is linked to high morbidity, mortality, social and financial losses. Acute renal damage after coronary angiography or percutaneous coronary intervention may occur in 1-2% cases in general population or in more than 50% of cases with high risk of developing CI-AKI. It is very important to identify existing compromised renal function in a high-risk patient, as it is a major and frequent CI-AKI predisposing factor. There are novel biomarkers with rapid or nearly instant response to acute subclinical contrast-induced renal damage, which are highly valuable in CI-AKI diagnosis and for this reason desire deeper clinical research. Despite a number of controversies, prophylactic and therapeutic measures are practically the same in a vast majority of guidelines. Intravenous 0.9% NaCl solution remains one and only proved measure in CI-AKI prophylaxis and therapy, while the use of other pharmacological approaches still needs more relevant prospective clinical research. The aim of this paper was review contemporary, CI-AKI-devoted, evidence-based data.

Key words: *nephropathy, renal damage, contrast media, renal damage biomarkers*

Определение

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН), или контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП) – это острое повреждение почечной паренхимы, вызванное внутрисосудистым введением йод-содержащих рентгеноконтрастных средств (РКС), при отсутствии других альтернативных причин [53]. КИ-ОПП было впервые описано зарубежными авторами в серии клинических случаев 1950-х годов, где клинически протекала по типу летальной острой почечной недостаточности после внутривенной пиелографии у пациентов с миеломной болезнью [7, 40]. Несмотря на достижения современной медицины, КИ-ОПП является причиной более 30% случаев интрагоспитальной острой почечной недостаточности [35, 56]. Повреждение почек после выполнения коронароангиографии или чрескожного коронарного вмешательства может развиваться в 1-2% случаев общей популяции и у почти 50% пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП [28, 53]. Основным и частым фактором, предрасполагающим к развитию контраст-индуцированного острого почечного повреждения, является уже имеющееся снижение почечной функции особенно у пациентов с сахарным диабетом [16, 56].

Ежегодно растёт количество пациентов, получающих высокотехнологичную кардиологическую помощь, увеличивается расход контрастных веществ, и соответственно возрастает частота встречаемости контраст-индуцированного острого почечного повреждения. КИ-ОПП приводит к увеличению частоты и количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, длительной госпитализации, необходимости в заместительной почечной терапии, а также связана пятикратным увеличением внутригоспитальной смертности [49]. Полностью ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает данное заболевание доступным для всестороннего исследования с фокусировкой на патофизиологию заболевания, стратификацию риска, профилактику и лечение.

Контраст-индуцированное острое почечное повреждение представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого РКС, которое удовлетворяет одному из следующих критериев ОПП вне зависимости от этиологии [55]:

- повышение креатинина сыворотки крови (СКр) на 26,5 мкмоль/л в течение 48 час;
- повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней;
- снижение диуреза (олигурия <0,5 мл/кг/час) за 6 часов (не может рассматриваться как надежный диагностический критерий, поскольку после введения РКС в силу ряда причин часто не развивается).

Основным фактором в постановке диагноза и определении степени тяжести нефропатии является относительный или абсолютный рост креатинина сыворотки крови (СКр) в первые 48-72 часа после введения контрастного препарата.

Слабая сторона данного определения состоит в низкой чувствительности к малым колебаниям креатинина плазмы, которые связаны с повреждением почечной паренхимы, а также в отсутствии функциональной оценки состояния функции почек [38, 72, 83]

Согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO), КИ-ОПП классифицируется на три группы [39] (таблица 1).

Проблема использования СКр как биомаркера почечного повреждения, состоит в том, что возросший на фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не клеточное повреждение. Повышение уровня креатинина наблюдается лишь через 48-72 часа после введения контрастного препарата и не представляет клинической ценности на фоне уже свершившегося ОПП [81]. Тем не менее, недавнее исследование F. Ribichini и соавторов доказало,

Таблица 1 | Table 1

Степени тяжести контраст-индуцированного острого почечного повреждения согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012)
The severity of contrast-induced acute kidney injury, as recommended by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes International Organization (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012)

Стадия КИ-ОПП	СКр	Диурез
1	Повышение в 1,5-1,9 раза или $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	Повышение в 2,0-2,9 раза	$< 0,5$ мл/кг/ч > 12 часов
3	Повышение в 3 раза от исходного или $\geq 353,6$ мкмоль/л (4,0 мг/дл) выше исходного или необходимость в заместительной терапии или снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ² у пациентов младше 18 лет	$< 0,3$ мл/кг/ч > 24 часов или анурия ≥ 12 часов

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКр – сывороточный креатинин.

что увеличение показателей СКр на 5% через 12 часов после введения РКС является маркером острого почечного повреждения с чувствительностью 75% и специфичностью 72%. Кроме того, такая динамика роста СКр может быть использована для оценки 30-ти дневного прогноза ухудшения почечной функции [64].

Тем не менее, в клинической практике и в большинстве исследований, посвященных контраст-индуцированной нефропатии, часто используемым является именно первое определение, как более простое и превосходно коррелирующее с конечными клиническими точками [16, 18, 19, 52, 53, 59, 67, 79].

На основе быстрой или почти мгновенной реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение, определение их концентрации в моче или плазме на сегодняшний день является перспективным направлением исследования. В число значимых биомаркеров острого почечного повреждения входят нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), цистатин С (Cystatin C), молекула повреждения почки-1 (KIM-1), интерлейкины-6,8,18 (IL-6,8,18).

1. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) мочи или плазмы. Используется как для раннего выявления (в течение 4-х часов), так и для прогноза течения острого почечного повреждения (ОПП) [26, 27, 29, 66, 86].
2. Плазменный цистатин С. Уровень в плазме этого биомаркера достаточно точно отражает изменение почечной функции – повышение менее чем на 10% в течение 24 часов с высокой вероятностью исключает наличие ОПП после введения контрастного вещества [3, 5, 24, 45, 65].
3. Молекула повреждения почки-1 (Kidney Injury Molecule-1, трансмембранный белок первого типа, отсутствующий в норме в моче) является чувствительным и специфичным биомаркером острого почечного повреждения по данным ряда исследований [9, 25, 31, 45, 78, 87].

4. Определение концентрации интерлейкинов 6, 8, 18 (IL-6,8,18), выделяемых мезенгиальными клубочковыми клетками в ответ на острое контраст-индуцированное повреждение, может помочь в выявлении КИ-ОПП на ранних (менее 24 часов) сроках после проведения рентген-контрастного исследования [30, 41, 46, 60].

Несмотря на достоверную связь изменения концентрации этих маркеров и наличия острого почечного повреждения, на сегодняшний день их рутинное использование пока не фигурирует в современных рекомендациях по профилактике и лечению КИ-ОПП из-за отсутствия крупных многоцентровых исследований [4, 6, 16, 28, 50, 69, 75, 79].

Контрастные вещества

Говоря о контраст-индуцированной нефропатии, нельзя не рассмотреть основную причину острого почечного повреждения – рентгенконтрастные йодсодержащие средства, широко используемые в современной интервенционной радиологии. Первые работы, посвященные контрастным препаратам были опубликованы в 1896 году Е. Haschek и О. Lindenthal [32]. В то время висмутовые, свинцовые и бариевые соли использовались при ангиографии сосудов ампутированной конечности, но были небезопасны для прижизненной диагностики. В начале 1920-х годов, E.D.Osborne обнаружил, что моча пациента, страдающего сифилисом, после длительного лечения йод-содержащими препаратами приобретает рентгенконтрастные свойства [57]. Данное наблюдение привело исследователей к первой успешной пиелограмме, выполненной в стенах клиники Mayo в 1923 году. Внутрисосудистые йодсодержащие контрастные препараты были введены в клиническую практику урологом Moses Swick в 1928 году, что положило начало длительным экспериментам с модификацией структуры контрастных веществ с целью уменьшить их токсичность и повысить эффективность [42].

Преренальные факторы

- Гиповолемия
- Сниженная фракция выброса
- Гипотензия
- Сахарный диабет
- Нефротоксичные препараты
- Гипертензия
- Сепсис

Ренальные факторы

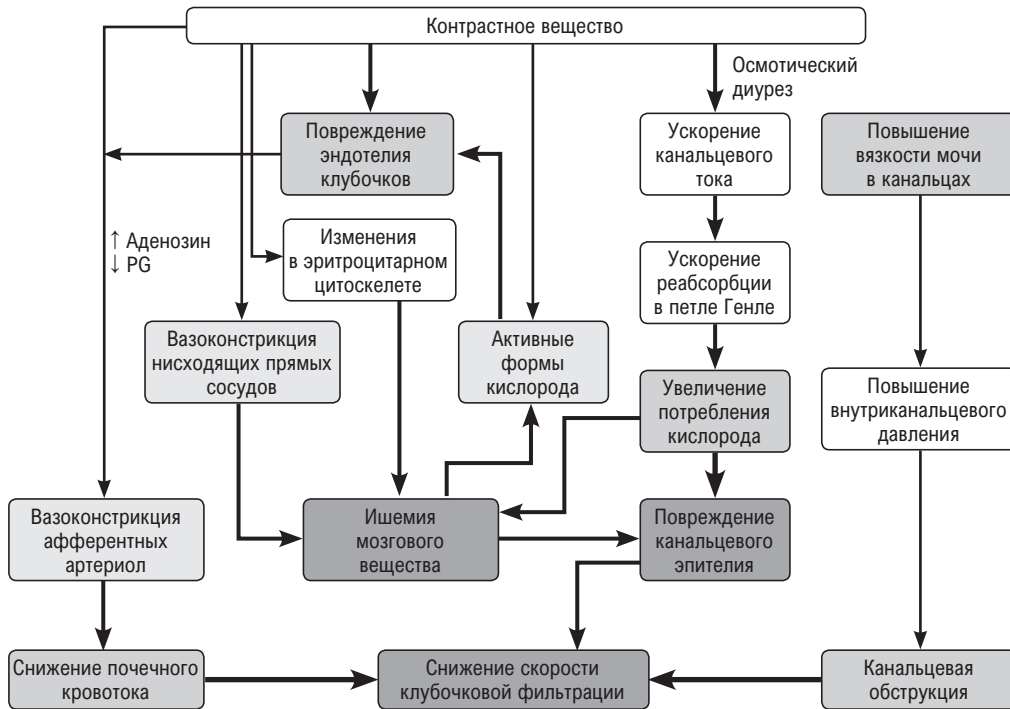


Схема 1. Патофизиология контраст-индуцированного почечного повреждения. PG – простагландины
 Scheme 1. Pathophysiology of the contrast-induced kidney injury. PG – Prostaglandins

В современной интервенционной радиологии йод-содержащие контрастные вещества остаются препаратами выбора, несмотря на существенный нефротоксичный эффект, ввиду практически полного отсутствия альтернатив.

Повреждающее действие рентгеноконтрастных средств (РКС) на почечную паренхиму обусловлено двумя основными механизмами (схема 1):

1. Прямой цитотоксический эффект РКС на эндотелий клубочков с развитием вазоконстрикции afferentных артериол и эпителий канальцев.
2. Опосредованное действие контрастного препарата на вязкость крови и мочи с последующим повышением внутриканальцевого давления и снижением скорости клубочковой фильтрации [12, 47, 70, 71].

Способность РКС вызывать повреждение почечной ткани определяется такими факторами, как

ионный состав, осмоляльность и вязкость (таблица 2). Низко- или изоосмолярные РКС признаны стандартом в интервенционной кардиологии, что подтверждено рядом исследований, в то время как ионные РКС используются сегодня редко, из-за выраженной нефротоксичности [21, 67, 70].

Исследование NERPHIC, сравнивающее использование изоосмолярного Йодиксанола с низкоосмолярным Йогексолом в группах пациентов высокого риска развития нефропатии, имевших сахарный диабет и исходное нарушение почечной функции, показало снижение риска развития КИ-ОПП в 9 раз в группе Йодиксанола [4]. В исследовании RECOVER также было продемонстрировано снижение частоты КИ-ОПП в группе пациентов, которым вводился изоосмолярный Йодиксанола, по сравнению с группой низкоосмолярного Йоксалгата [36]. Несмотря на то,

Таблица 2 | Table 2

**Сравнение рентген-контрастных средств
 Comparison of contrast media**

	Плазма крови	Изоосмолярные РКС (Йодиксанола)	Низкоосмолярные РКС (Йогексолола)	Высокоосмолярные РКС (Диатризоат)
Осмоляльность, мОсм/кг H ₂ O	290	290	890	2100
Вязкость, мПа·с	3-4	8.8	6.8	4.1
Ионный состав		Неионные	Неионные	Ионные
Молекулярный состав		Димер	Мономер	Мономер
Риск развития КИ-ОПП	-	Низкий	Низкий	Высокий

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

что очевидное положительное влияние использования Йодиксанола подтверждено не всеми клиническими исследованиями, применение изоосмолярных РКС наиболее оправдано в клинической практике, особенно у пациентов высокого риска, которым строго противопоказано применение высокоосмолярных РКС.

Объём вводимого КВ является независимым фактором риска развития КИ-ОПП и даже в малых дозах (30 мл) может спровоцировать неблагоприятные эффекты у пациентов высокого риска. Следовательно, в процессе рентген-контрастного исследования стоит руководствоваться принципом разумной достаточности – т.е. во время манипуляции должен быть введён минимально возможный для достижения удовлетворительного качества снимков объём РКС. Например для диагностической коронарографии оптимальное количество контрастного вещества составляет не более 30 мл, тогда как для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – около 100 мл [48, 49]. Максимально допустимая доза контраста (МДДК) рассчитывается по формуле "5 мл КВ x вес тела [кг]/исходный креатинин плазмы [мг/дл]" [20] и не должна превышать допустимые значения.

Говоря об альтернативах йодсодержащим препаратам, в первую очередь стоит упомянуть контрастные вещества с гадолинием, использование которых не продемонстрировало превосходства над йодсодержащими РКС у пациентов с умеренным снижением почечной функции [22, 54]. По данным некоторых исследователей гадолиниевые РКС увеличивали риск развития нефрогенного системного фиброза (также известного как нефрогенная фиброзирующая дерматопатия) – тяжёлого инвалидизирующего склерозирования кожи и внутренних органов [33, 58], хотя в большинстве исследований это наблюдение не было подтверждено [14, 54, 73].

Спорной альтернативой йодсодержащим РКС является углекислый газ (диоксид углерода), использование которого противопоказано при внутриаортальном введении выше уровня диафрагмы (грудная аорта, брахиоцефальные артерии). В настоящее время CO₂ используется только в диагностических эндоваскулярных процедурах ниже уровня диафрагмы (брюшная аорта, сосуды нижних конечностей) посредством системы введения (CO₂mmander) и переносных ёмкостей с углекислым газом [1, 17, 62].

Факторы риска

Риск развития у пациента контраст-индуцированного острого почечного повреждения при

проведении рентген-контрастного исследования должен быть определен заблаговременно для решения вопроса о необходимости предоперационной подготовки и выбора типа контрастного препарата.

Существует несколько доказанных факторов риска развития КИ-ОПП:

1. Исходное нарушение функции почек наиболее сильный предиктор развития КИН, что доказано большинством проведенных исследований [4, 6, 16, 28, 50, 69, 75, 79]. Так, пациенты с существенно сниженным до процедуры клиренсом креатинина (менее 40 мл/мин) в 10 раз чаще страдают КИ-ОПП в сравнении с группой пациентов, имеющих нормальную почечную функцию [75].
2. Наличие сахарного диабета с диабетической нефропатией предрасполагает к развитию неблагоприятных почечных осложнений при введении РКС, в то время как сахарный диабет с нормальной почечной функцией практически не оказывает влияние на развитие КИ-ОПП [34, 55, 75]. Другие факторы риска развития КИ-ОПП представлены в таблице 3.

Оценка риска

Учитывая, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), имеющие скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², изначально подвержены высокому риску развития КИН, всем кандидатам на исследование с введением контрастного вещества в обязательном порядке должна быть определена СКФ. Так как КИ-ОПП является следствием многих факторов, изолированное определение СКФ достоверно не определяет риск развития нефропатии, поэтому разработаны системы расчёта риска на основе кумулятивного эффекта множества факторов [8, 51, 80]. В клинической практике наиболее

Таблица 3 | Table 3

Факторы риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения

Risk factors for the contrast-induced acute renal injury development

	Немодифицируемые	Модифицируемые
Факторы пациента	Возраст Женский пол Сахарный диабет Гипертензия Нарушение функции почек ХСН Миеломная болезнь Альбуминурия	Анемия Гиповолемия Нефротоксичные препараты Гипоальбуминемия Повышенный уровень глюкозы Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности
Факторы процедуры	Экстренность манипуляций	Перипроцедуральная гипотензия Внутриаортальное введение Большой объём РКС Высокоосмолярные, ионные РКС Интраоперационная кровопотеря ВАБК

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; РКС – рентген-контрастные средства; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация

Таблица 4 | Table 5

Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по M. Maioli и соавт.)

Risk stratification for the contrast-induced acute renal injury development (by M. Maioli et al.)

Фактор риска				Баллы
Введение РКС в предыдущие 72 ч				3
ФВЛЖ < 45%				2
СКр перед процедурой > исходного СКр				2
Исходный СКр > 132,6 мкмоль/л (1,5 мг/дл)				2
Сахарный диабет				2
СКФ < 44 мл/мин				2
Возраст > 73				1
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 1,1%	Средний 7,5%	Высокий 22,3%	Очень высокий 52,1%

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 5 | Table 5

Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по R. Mehran и соавт.)

Risk stratification for the contrast-induced acute renal injury development (by R. Mehran et al.)

Фактор риска				Баллы
Гипотензия (САД < 80 мм рт.ст. или > 1 ч инотропной поддержки)				5
ВАБК				5
ХСН (NYHA III/IV или недавний отёк лёгких)				5
Возраст > 75				4
Сахарный диабет				3
Анемия (м: НСТ < 0,39, ж: НСТ < 0,36)				3
СКФ < 20 мл/мин				6
СКФ 20-40 мл/мин				4
СКФ 40-60 мл/мин				2
Объём РКС				1 балл за каждые 100 мл
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 7,5%	Средний 14%	Высокий 26,1%	Очень высокий 57,3%
Риск диализа	0,04%	0,12%	1,09%	12,6%

САД – систолическое артериальное давление; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association; НСТ – гематокрит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

Таблица 6 | Table 6

Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по D. Tziakis и соавт.)

Risk stratification for the contrast-induced acute renal injury development (by D. Tziakis et al.)

Фактор риска				Баллы
ХБП				2
Приём метформина				2
Ранее выполненное ЧКВ				1
Наличие стенозирующего атеросклероза периферических артерий				2
Объём РКС ≥ 300 мл				1
Результат	0-1	2-3	>4	
Риск КИ-ОПП	Низкий 3-11%	Средний 11-27%	Высокий 27-83%	

ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

часто используются несколько систем определения предполагаемого риска развития КИ-ОПП.

Согласно расчётам M. Maioli и соавт. [44] при стратификации риска важно учитывать 7 основных параметров (таблица 4) [44]. Наличие каждого параметра оценивается баллами, которые в результате дают распределение пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого риска. Учитываются введение РКС в предыдущие 72 часа, низкая фракция выброса левого желудочка, разница между СКр перед процедурой и исходным креатинином, повышенный исходный креатинин, сахарный диабет, возраст старше 73 лет и сниженная скорость клубочковой фильтрации.

R. Mehran и соавт. разработали систему расчёта с восемью переменными (таблица 5) [51]. В дополнение к распределению пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого риска рассчитывается также вероятность диализа и риск смерти. В баллах оцениваются гипотензия, ХБП, внутриаортальная баллонная контрпульсация, ХСН, сахарный диабет, возраст старше 75 лет, наличия анемии и объём введенного РКС.

Наиболее современной, но мало применяемой в клинической практике является система D. Tziakis и соавт. [79] (таблица 6), использующая 5 переменных, включая наличие ранее выявленной ХБП, постоянный приём метформина, анамнез ранее выполненного ЧКВ, наличие у пациента стенозирующего атеросклероза периферических артерий и интраоперационный объём введенного РКС.

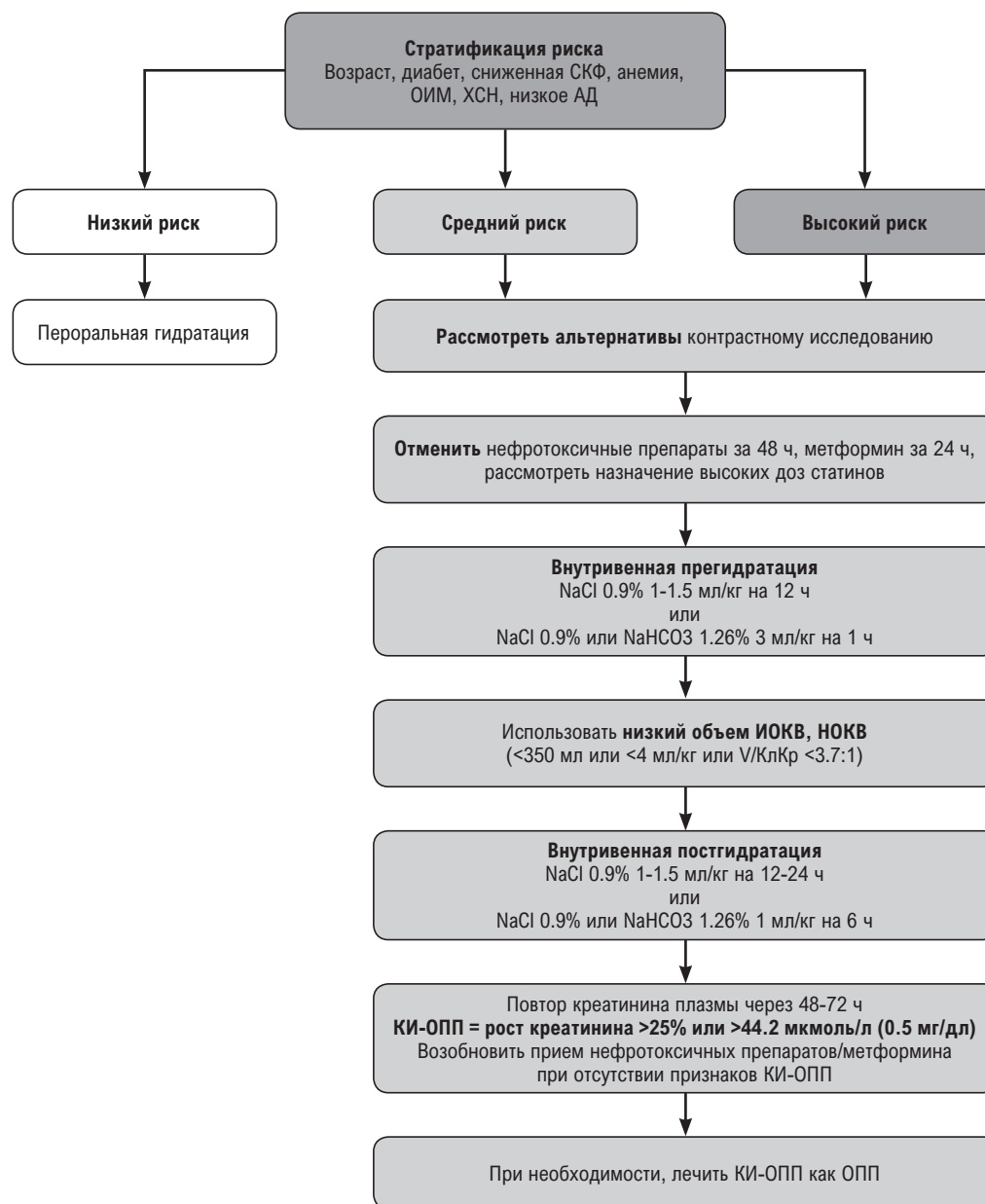


Схема 2. Алгоритм профилактики и ведения пациентов с различным риском развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (R. Rear и соавт.)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОИМ – острый инфаркт миокарда; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NaCl – хлорид натрия; NaHCO₃ – бикарбонат натрия; ИОКВ – изоосмолярные контрастные вещества; НОКВ – низкоосмолярные контрастные вещества; V/КлКр – отношение объема введённого контрастного средства к клиренсу креатинина; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; ОПП – острое почечное повреждение

Scheme 2. The algorithm for the prevention and management of patients at different risk of the contrast-induced acute renal injury developing (by R. Rear et al.)

GFR, glomerular filtration rate; AMI, acute myocardial infarction; BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; NaCl, sodium chloride; NaHCO₃, sodium bicarbonate; IOCM, iso-osmolar contrast media; LOCM, low-osmolar contrast media; V/CC, ratio of the infused contrast media volume to the creatinine clearance; CI-AKI, contrast-induced acute kidney injury; AKI, acute kidney injury

Сумма баллов распределяется по трём группам низкого, среднего и высокого риска развития КИ-ОПП.

Определив предполагаемый риск развития КИ-ОПП, необходимо начать подготовку пациента к рентген-контрастному исследованию на основе унифицированного протокола профилактики и ведения (схема 2) [61].

Профилактика

Профилактику КИ-ОПП следует начинать с отмены принимаемых пациентом нефротоксичных препаратов из групп нестероидных противовоспалительных, противогрибковых, противовирусных, противоопухолевых, а также иммунодепрессантов

и антибиотиков, особенно аминогликозидового ряда за 24 часа до исследования. Пациентам, страдающим сахарным диабетом, приём метформина отменяют за 48 часов до и ограничивают приём на 48 часов после введения РКС. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), ввиду возможного вреда и недостаточности данных об их положительном эффекте на почечную гемодинамику и СКФ, следует исключить из терапии за сутки до исследования, хотя, согласно консенсусу KDIGO, это утверждение в полной мере не доказано [37, 39].

На данный момент внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП [4, 6, 11, 15, 43, 55, 75, 85]. Несмотря на ранее указанное превосходство использования внутривенного бикарбоната натрия, его роль в профилактике нефропатии сравнима с 0,9% NaCl на основе результатов нескольких рандомизированных исследований [11, 23, 34, 43]. Хотя в одном исследовании и была продемонстрирована польза высоких концентраций бикарбоната натрия (833 мэкв/л) [76], в клинических рекомендациях по профилактике нефропатии этот факт отражения не нашёл.

N-ацетилцистеин (N-АСС) широко использовался для профилактики КИ-ОПП у пациентов высокого риска на основе нескольких положительных наблюдений в дозировке 600 мг дважды в день за два дня до запланированной процедуры [77]. Последующие исследования (около 40 клинических исследований и 13 мета-анализов), в которых использовались как высокие пероральные дозы N-АСС, так и внутривенное введение препарата, показали противоречивые результаты. Применение N-АСС не вызывает побочных эффектов (за исключением анафилактических реакций на высокие внутривенные дозы) и в целом не противопоказано для профилактики КИ-ОПП [6, 75, 82].

Предсердный натриуретический пептид, допамин, фенолопам не продемонстрировали положительных эффектов в профилактике контраст-индуцированной нефропатии, тогда как форсированный диурез маннитолом или фуросемидом противопоказан из-за своего повреждающего действия [6, 75]. Для использования в клинической практике теофиллина, аскорбиновой кислоты.

Клиническую пользу показало применение простагландина E1 и статинов, но небольшое количество наблюдений пока препятствует их широкому использованию. Таргетная терапия инфузионной системой для селективной доставки фенолопама Benefit™ и использование инфузионной системы RenalGuard™ продемонстрировали сниженную частоту возникновения КИ-ОПП лишь в нескольких малых клинических исследованиях [13, 84].

Применение фуросемида и маннитола с целью форсирования диуреза и уменьшения времени

контакта РКС с почками не продемонстрировало превосходства над внутривенной гидратацией 0,9% раствором NaCl в достаточном количестве рандомизированных исследований [2].

Пациенты, уже находящиеся на гемодиализе, не требуют поддержки объёмом перед контрастным исследованием, а диализ после процедуры необходим только в случае выраженной жидкостной перегрузки. Что касается гемофильтрации, то польза в группах высокого риска не подтверждена, несмотря на успехи ряда авторов в применении у пациентов очень высокого риска с ХБП 5 стадии перед и после рентгеноконтрастного исследования [18, 19, 63, 74].

Время безопасного повторного введения РКС точно не определено, но, согласно среднему времени восстановления почечной функции при КИ-ОПП, составляющему 3 недели, именно этот срок рекомендуется для повтора контрастного исследования.

Пациентам высокого риска показан ежедневный контроль СКр в течение 5 дней, а при возникновении олигурии ведение пациентов соответствует таковому при других причинах ОПП, включая постоянный контроль кислотно-основного состояния, электролитного и водного баланса. В тяжёлых случаях может потребоваться временный гемодиализ, в крайне редких – постоянный [10, 68].

Заключение

Клинически значимое КИ-ОПП является тяжёлым и нередким осложнением рентгенэндоваскулярных процедур, связано с высокими показателями заболеваемости, смертности и, как следствие, социально-экономическими потерями. Несмотря на небольшое количество имеющихся различий в рекомендациях, существует несколько строгих позиций в профилактике и лечении контраст-индуцированного острого почечного повреждения. Раннее выявление пациентов высокого риска развития КИ-ОПП крайне важно для своевременного начала профилактических мер и снижения вероятности повреждения почечной паренхимы и далее ухудшения почечной функции. Предпочтение в работе интервенционных кардиологов и радиологов должно отдаваться использованию только низко- и изоосмолярных РКС в минимально возможном объёме. На основе быстрой или почти мгновенной реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение определение их концентрации в моче или плазме на сегодняшний день является перспективным направлением исследования, хотя их рутинное использование пока не фигурирует в современных рекомендациях по профилактике и лечению КИ-ОПП. Внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП, в то время как иная фармакологическая поддержка требует дальнейшего изучения и проведения большего количества проспективных исследований.

Ни один из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflicts of interests

Литература

1. Almeida Mendes C. *de u dp.* Carbon Dioxide as Contrast Medium to Guide Endovascular Aortic Aneurysm Repair . Annals of Vascular Surgery. 2017. 39. C. 67-73.
2. Andreucci M. *u dp.* Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media : Pathogenesis and Prevention 2014.
3. Ashalatha V.L. *u dp.* Biomarker response to contrast administration in diabetic and nondiabetic patients following coronary angiography. Indian journal of nephrology. 2017. № 1 (27). C. 20-27.
4. Aspelin P. *u dp.* Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography . New England Journal of Medicine. 2009. № 6 (348). C. 2301-2303.
5. Bachorzewska-Gajenska H. *u dp.* Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? Kidney and Blood Pressure Research. 2007. № 6 (30). C. 408-415.
6. Bagshaw S.M., Culleton B.F. Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention . Minerva Cardioangiologica. 2006. T. 54. № 1. 109-129 c.
7. Bartels E.D. *u dp.* Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. . Acta medica Scandinavica. 1954. № 4 (150). C. 297-302.
8. Bartholomew B.A. *u dp.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification . American Journal of Cardiology. 2004. № 12 (93). C. 1515-1519.
9. Bonventre J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A specific and sensitive biomarker of kidney injury . Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2008. № sup241 (68). C. 78-83.
10. Brady H.R., Singer G.G. Acute Renal Failure . Lancet (London, England). 1995. № 8989 (346). C. 1448-1460.
11. Brar S.S. *u dp.* Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Undergoing Coronary Angiography . JAMA : the journal of the American Medical Association. 2008. № 9 (300). C. 1038-1046.
12. Brezis M R.S. Hypoxia of the Renal Medulla – Its Implications for Disease . N Engl J Med. 1995. № 10 (332). C. 647-655.
13. Briguori C. *u dp.* RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury . American Heart Journal. 2016. (173). C. 67-76.
14. Bryant B.J., Im K., Broome D.R. Evaluation of the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with moderate renal insufficiency administered gadobenate dimeglumine for MRI . Clinical Radiology. 2009. № 7 (64). C. 706-713.
15. Busch S.V.E. *u dp.* Prevention of contrast-induced nephropathy in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. Journal of Interventional Cardiology. 2013. № 1 (26). C. 97-105.
16. Caixeta A., Nikolsky E., Mehran R. Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology. Current cardiology reports. 2009. № 5 (11). C. 377-83.
17. Caridi J.G. Vascular Imaging with Carbon Dioxide: Confidence in a Safe, Efficacious, User-Friendly System. . Seminars in interventional radiology. 2015. № 4 (32). C. 339-42.
18. Chang C.-F., Lin C.-C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review . Journal of the Chinese Medical Association. 2013. № 12 (76). C. 673-681.
19. Choi M.-J. *u dp.* The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: A comparison with periprocedural hemofiltration . International Journal of Cardiology. 2014. № 3 (176). C. 941-945.
20. Cigarroa R.G. *u dp.* Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. . The American journal of medicine. 1989. № 6 Pt 1 (86). C. 649-52.
21. Cooper M.W., Reed P.J. Comparison of ionic and non-ionic contrast agents in cardiac catheterization: the effects of ventriculography and coronary arteriography on hemodynamics, electrocardiography, and serum creatinine. Catheterization and cardiovascular diagnosis. 1991. № 4 (22). C. 267-77.
22. Cubero-Gómez J.M. *u dp.* Severe thrombocytopenia induced by iodinated contrast after coronary angiography: The use of gadolinium contrast and intravascular ultrasound as an alternative to guide percutaneous coronary intervention . Revista Portuguesa de Cardiologia. 2017. № 1 (36). C. 61.e1-61.e4.
23. Dong Y. *u dp.* How Strong Is the Evidence for Sodium Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention? . Medicine. 2016. № 7 (95). C. e2715.
24. Duan S.-B. *u dp.* Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients . Clinical Nephrology. 2013. № 11 (80). C. 349-354.
25. El-Ashmany N.E. *u dp.* Kidney injury molecule-1 (Kim-1): an early biomarker for nephropathy in type II diabetic patients . International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2015. (35). C. 431-438.
26. Filiopoulos V. *u dp.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early predictive marker of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing computed tomography . Clinical Kidney Journal. 2013. № 6 (6). C. 578-583.
27. Filiopoulos V., Biblaki D., Vlassopoulos D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography . Renal Failure. 2014. № 6 (36). C. 979-986.
28. Finn W.F. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy . Nephrology Dialysis Transplantation. 2006. № Supplement 1 (21). C. i2-i10.
29. Gernot Schülcher, Werner Ribitsch, Ronald Otto, et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: A randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography. BMC Nephrol. 2011.
30. Guan X. *u dp.* Contrast Media-Induced Renal Inflammation Is Mediated Through HMGB1 and Its Receptors in Human Tubular Cells . DNA and Cell Biology. 2017. № 1 (36). C. 67-76.
31. Han W.K. *u dp.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A

- novel biomarker for human renal proximal tubule injury . *Kidney International*. 2002. № 1 (62). C. 237-244.
32. *Hasebek E L.O.* A contribution to the practical use of photography according to Roentgen. . *Wien Chir Wochenschr*. 1896. № 9. C. 63.
33. *He A. u dp.* Nephrogenic systemic fibrosis: fibrotic plaques and contracture following exposure to gadolinium-based contrast media. . *BMJ case reports*. 2016. C. bcr2016214927.
34. *Hörl W.H.* Contrast induced nephropathy . *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009. № 1-2 (121). C. 15-32.
35. *Hou S.H. u dp.* Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. . *The American journal of medicine*. 1983. № 2 (74). C. 243-8.
36. *Jo S.-H. u dp.* Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. № 5 (48). C. 924-30.
37. *Kahyesubula R., Bagasha P., Perazella M.A.* ACE-I / ARB Therapy prior to Contrast Exposure : What Should the Clinician Do? 2014.
38. *Kellum J.A. u dp.* Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified delphi process . *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. № 3 (3). C. 887-894.
39. *Khewaja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury . *Nephron – Clinical Practice*. 2012. № 4 (120). C. 179-184.
40. *Killmann S.A., Gjorup S., Thaysen J.H.* Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma. *Acta medica Scandinavica*. 1957. № 1 (158). C. 43-6.
41. *Lichosik M. u dp.* Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. *Central European Journal of Immunology*. 2015. № 4 (40). C. 447-453.
42. *Loughlin K.R., Hawtrey C.E.* Moses Swick, the father of intravenous urography. *Urology*. 2003. № 2 (62). C. 385-9.
43. *Maioli M. u dp.* Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention . *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 8 (52). C. 599-604.
44. *Maioli M. u dp.* Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2010. № 6 (11). C. 444-9.
45. *Mahyszko J. u dp.* Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*. 2009. № 10 (31). C. 910-919.
46. *Mamad H. u dp.* Changes in urinary and serum levels of novel biomarkers after administration of gadolinium-based contrast agents. *Biomarker Insights*. 2016. (11). C. 91-94.
47. *McCullough P.A. u dp.* Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy . *The American Journal of Cardiology*. 2006. № 6 (98). C. 27-36.
48. *McCullough P.A.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 15 (51). C. 1419-1428.
49. *McCullough P.A. u dp.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. № 13 (68). C. 1465-1473.
50. *McCullough P.A., Sandberg K.R.* Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003. (4 Suppl 5). C. S3-9.
51. *Mehran R. u dp.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. № 7 (44). C. 1393-1399.
52. *Mehran R. u dp.* Ionic Low-Osmolar Versus Nonionic Iso-Osmolar Contrast Media to Obviate Worsening Nephropathy After Angioplasty in Chronic Renal Failure Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009. № 5 (2). C. 415-421.
53. *Mehran R., Nikolsky E.* Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international. Supplement*. 2006. № 100 (69). C. S11-S15.
54. *Michaely H.J. u dp.* Gadobutrol in Renally Impaired Patients . *Investigative Radiology*. 2017. № 1 (52). C. 55-60.
55. *Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.* Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). European radiology*. 1999. № 8 (9). C. 1602-13.
56. *Nash K., Hafeez A., Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency. . *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002. № 5 (39). C. 930-6.
57. *Osborne E.D. u dp.* Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. *JAMA*. 1983. № 20 (250). C. 2848-53.
58. *Ozawa Y. u dp.* Effects of Gadodiamide on cell proliferation and collagen production in cultured human dermal fibroblasts . *Archives of Dermatological Research*. 2016. № 10 (308). C. 695-701.
59. *Parfrey P.* The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy . *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005. (28 Suppl 2). C. S3-11.
60. *Pianta T.J. u dp.* Monitoring Treatment of Acute Kidney Injury with Damage Biomarkers . *Toxicology Letters*. 2017.
61. *Rear R., Bell R.M., Hausenloy D.J.* Education in Heart Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016. C. 638-648.
62. *Renton M. u dp.* The use of carbon dioxide angiography for renal sympathetic denervation: a technical report . *The British Journal of Radiology*. 2016. № 1068 (89). C. 20160311.
63. *Rey J.R. u dp.* Prevention of contrast-induced nephropathy with haemofiltration in high-risk patients after percutaneous coronary intervention. *Acute Cardiac Care*. 2011. № 3 (13). C. 164-169.
64. *Ribichini F. u dp.* Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *American Journal of Medicine*. 2010. № 8 (123). C. 755-763.
65. *Ribichini F. u dp.* Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clinical Chemistry*. 2012. № 2 (58). C. 458-464.
66. *Ribitsch W. u dp.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

(NGAL) fails as an early predictor of contrast induced nephropathy in chronic kidney disease (ANTI-CI-AKI study). . Scientific reports. 2017. (7). С. 41300.

67. Rittenhouse D.R. *u dp.* Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials . New England Journal of Medicine. 2017. № 6 (228). С. 137-144.

68. Rudnick M.R. *u dp.* Contrast media-associated nephrotoxicity. Seminars in nephrology. 1997. № 1 (17). С. 15-26.

69. Sarabu N., Rahman M. *Nephrology Update: Acute Kidney Injury. FP essentials.* 2016. (444). С. 11-7.

70. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media . Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2011. № 5 (38). С. 292-299.

71. Sendeski M.M. *u dp.* Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta . AJP: Renal Physiology. 2012. С. 1592-1598.

72. Solomon R.J. *u dp.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: Cause and effect? . Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009. № 7 (4). С. 1162-1169.

73. Soulez G. *u dp.* Prospective Cohort Study of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 3-5 Chronic Kidney Disease Undergoing MRI With Injected Gadobenate Dimeglumine or Gadoteridol . American Journal of Roentgenology. 2015. № 3 (205). С. 469-478.

74. Spini V. *u dp.* Effects of two different treatments with continuous renal replacement therapy in patients with chronic renal dysfunction submitted to coronary invasive procedures. The Journal of invasive cardiology. 2013. № 2 (25). С. 80-4.

75. Sudarsky D., Nikol'sky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology . International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2011. (4). С. 85-99.

76. Tamai N. *u dp.* Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: the efficacy of high concentration solution. The Journal of invasive cardiology. 2012. № 9 (24). С. 439-42.

77. Tepel M. *u dp.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. The New England journal of medicine. 2000. № 3 (343). С. 180-4.

78. Timmeren M.M. *van u dp.* Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease Journal of Pathology. 2007. № 2 (212). С. 209-217.

79. Tziakas D. *u dp.* Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: A novel approach tailored to current practice. International Journal of Cardiology. 2013. № 1 (163). С. 46-55.

80. Victor S.M. *u dp.* Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention . Indian Heart Journal. 2014. № 5 (66). С. 517-524.

81. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. . Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009. (20). С. 672-679.

82. Wang N. *u dp.* The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. International Journal of Cardiology. 2016. (209). С. 319-327.

83. Weisbord S.D. *u dp.* Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography. Journal of American Society of Nephrology. 2006. (17). С. 2871-2877.

84. Weisz G. *u dp.* Safety and Performance of Targeted Renal Therapy: The Be-RITe! Registry . Journal of Endovascular Therapy. 2009. № 1 (16). С. 1-12.

85. Wu Y.W. *u dp.* Prevention and Management of Adverse Reactions Induced by Iodinated Contrast Media. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2016. № 4 (45). С. 157-64.

86. You W. *u dp.* The value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of contrast-induced nephropathy]. Zhonghua xin xue guan bing za zhi. 2016. № 12 (44). С. 1024-1029.

87. Zhao X. *u dp.* Kidney Injury Molecule-1 Enhances Endocytosis of Albumin in Renal Proximal Tubular Cells. Journal of Cellular Physiology. 2016. № 4 (231). С. 896-907.

Дата получения статьи: 15.03.2017

Дата принятия к печати: 17.07.2017

submitted 15.03.2017

accepted 17.07.2017