

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

Рабочая группа членов Ассоциации Нефрологов России

Руководители группы

А.В. Смирнов, директор Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

В.А. Добронравов, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

Члены группы

Е.М. Шилов, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист нефролог Министерства Здравоохранения России, д.м.н., профессор

А.Ш. Румянцев профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н.

А.М. Есаян, заведующий кафедрой нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

И.Г. Каюков, заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

А.Г. Кучер, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

А.В. Ватазин, руководитель отдела оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности

Введение

РАЗДЕЛ I. Острое повреждение почек, как важная медицинская и социальная проблема

РАЗДЕЛ II. Определение и классификация острого повреждения почек

РАЗДЕЛ III. Диагностика и дифференциальная диагностика острого повреждения почек

РАЗДЕЛ IV. Профилактика и лечение острого повреждения почек

Заключение

Литература

Список сокращений

АВ — атриовентрикулярная (блокада, проводимость)
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АИК — аппарат искусственного кровообращения
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов)
АТ II — ангиотензин II
АФС — антифосфолипидный синдром
АЦЦ — N-ацетилцистеин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ББК — блокаторы кальциевых каналов
БПНС — быстро прогрессирующий нефритический синдром
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
БЭН — белково-энергетическая недостаточность
ВПВ — верхняя полая вена
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана
ГД — гемодиализ
ГДФ — гемодиафильтрация
ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГМК — гладкомышечные клетки
ГН — гломерулонефрит
ГРС — гепаторенальный синдром
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭК — гидроксипроцетилкрахмалы
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах
ДИ — доверительный интервал
ДК — дендритные клетки
ДПП — давление в правом предсердии
ЗПТ — заместительная почечная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИРП — ишемическое реперфузионное повреждение

ИТН — ишемический тубулярный некроз
ИФА — иммуноферментный анализ
ИХА — иммунохроматографический анализ
КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек
КИУП — контраст-интенсифицированная ультрасонография почек
ККОС — клубочково-канальцевая обратная связь
КОС — кислотно-основное состояние
КРС — кардиоренальный синдром
КТ — компьютерная томография
КФ — клубочковая фильтрация
КФО — комплексное функциональное обследование почек
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПС — липополисахариды
ММ — молекулярная масса
МО — мочевиная обструкция
МОД — минутный объем дыхания
МППН — мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
МРТ — магнитно-резонансная томография
МТ — масса тела
ННА — ненаркотические анальгетики
НПВ — нижняя полая вена
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПЗТ — непрерывная почечная заместительная терапия
ОБП — острая болезнь почек
ОГПС — острый гем-пигментный синдром
ОИН — острый интерстициальный нефрит
ОИТН — острый ишемический тубулярный некроз
ОКН — острый кортикальный некроз
ОКРС — острый кардиоренальный синдром
ОМ — объем мочи
ОНС — острый нефритический синдром
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — острое повреждение почек
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРТПХ — острая реакция трансплантат против хозяина
ОСН — острая сердечная недостаточность
ОТИН — острый тубулоинтерстициальный нефрит
ОТИНС — тубулоинтерстициальный нефритический синдром
ОТН — острый тубулярный некроз
ОТТН — острый токсический тубулярный некроз
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОЦП — объем циркулирующей плазмы
п/ж — подкожно-жировая (клетчатка)
ПД — перитонеальный диализ
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты
ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобулинурия
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПОПП — преренальное острое повреждение почек
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС — ренин-ангиотензиновая система
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РКС — рентгеноконтрастные средства
РМА — реакция микроагглютинации
РСК — реакция связывания комплемента
РТ — рост
РТПО — реакция трансплантат против опухоли
РТПХ — реакция трансплантат против хозяина
СВ — сердечный выброс
СД — сахарный диабет
СЗП — свежезамороженная плазма
СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии
СИИ — строгий ионный интервал
СК — система комплемента
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛОК — синдром лизиса опухолевых клеток
СН — сердечная недостаточность
СНС — симпатическая нервная система
СОС — синдром обструкции синусоидов печени
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
СХАЭ — синдром холестерина атероземболии
ТБМ — тубулярная базальная мембрана
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит
ТМА — тромботическая микроангиопатия
ТПН — терминальная почечная недостаточность
ТТН — токсический тубулярный некроз
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УФ — ультрафильтрация
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФР — фактор риска
ФЭНа — фракционная экскреция натрия
ХБП — хроническая болезнь почек
ХКПС — хантавирусный кардиопульмональный синдром
ХНТВ — хантавирусы
ХНТВИ — хантавирусные инфекции
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦВД — центральное венозное давление
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦП — цирроз печени
ЭК — эпителиальные клетки
ЭКК — экстракорпоральный контур
ЭН — эпидемическая нефропатия
ЭПР — эндоплазматический ретикулум
ЭЦО — эффективный циркулирующий объем
ЮВД — югулярное венозное давление

ЮГА — юктагломерулярный аппарат
ACT — активированное время свертывания
BNP — натрийуретический пептид В-
типа
Scr — клиренс креатинина
CIN — ингибиторы кальциневрина
CRP — С-реактивный белок
HGF — фактор роста гепатоцитов
HHV-6 — вирус герпеса шестого типа
IGF — инсулиноподобный фактор роста
IL — интерлейкины
KIM — молекула почечного повреждения
NGAL — нейтрофильный желатиназо-
ассоциированный липокалин

PAF — фактора активации тромбоцитов
ROS — реактивные радикалы кислорода
Scr — концентрация креатинина в
сыворотке крови
TGF — трансформирующий фактор роста
TLR — Toll-подобные рецепторы
TNF — фактор некроза опухолей
TNFR — рецептор фактора некроза
опухоли
VEGF — сосудистый эндотелиальный
фактор роста

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*.

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
Уровень 3 «Недифференцированный уровень» («Нет градации» - «Not»)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Graded"- NG)	
---------------------	--

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
A	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
B	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

* - в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) – широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую трудно и несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе, летального.

ОПП – понятие, вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно и повсеместно заменившее известный термин – острая почечная недостаточность (ОПН).

Данная замена, обусловлена несколькими обстоятельствами, в том числе, необходимостью унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острого поражения/дисфункции почек. Например, только в англоязычной литературе фигурировало более 30 определений острой почечной недостаточности. Такая ситуация не позволяла дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПН по данным ряда разработок варьировала от 1 до 31%, а летальность составляла от 19 до 83% [Hoste E.A. и соавт., 2006].

Однако главным основанием для создания понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзитное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) ассоциируется с резким увеличением летальности. Такое повышение смертности наблюдается как в раннем, так и отдаленном периодах. При этом летальный исход далеко не всегда определяется «почечными» причинами [Chertow G.M. и соавт., 2005]. Все это позволило предположить, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая не только к повреждениям собственно почечной ткани, но и других органов и систем. Такие представления легли в основу концептуальной модели ОПП, которая при наличии этиологической причины и, возможно, предрасполагающих обстоятельств (факторов риска) предусматривает переход от «нормы» до возможного летального исхода. Этот переход осуществляется через ряд этапов, многие из которых еще являются потенциально обратимыми. Иными словами, модель *отражает этапность формирования данного состояния в тесной связи с развитием различных внепочечных осложнений или проявлений ОПП (рис.1)*. В этом смысле концепция ОПП тесно сближается с представлениями о ХБП [Murugan R., Kellum J.A., 2011].



Рис. 1. Концептуальная модель ОПП

Становление понятия ОПП и внедрение его в медицинскую практику прошло через ряд этапов. Первоначально, группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) была предпринята попытка унифицировать определение и стратификацию тяжести ОПН. Предложения ADQI по данному вопросу (система RIFLE) были представлены в 2002 г.. Эта система базировалась на величинах диуреза, *Scr* и *Ccr* стратифицировала ОПН по тяжести на пять функциональных классов [Bouman C и соавт., 2002].

Так или иначе, нетерпимость сложившегося положения в отношении определения и стратификации тяжести ОПН требовала какого-то решения. Попытка поиска такого решения была предпринята группами экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), а позже - Acute Kidney Injury Network (AKIN). Эксперты ADQI справедливо сочли, что

диагностика ОПН (в настоящее время ОПП) должна базироваться на простых, доступных любому лечебному учреждению показателях: объеме мочи (диурезе), концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) и, в ряде ситуаций, клиренса креатинина (*Scr*). В 2002 г. ADQI были предложены определение ОПП и критерии стратификации его тяжести (система RIFLE). Эта система базировалась на величинах диуреза, *Scr* и клиренса креатинина (*Scr*) и стратифицировала ОПН по тяжести на пять функциональных классов [Vouman С. и соавт., 2002].

Система критериев RIFLE неплохо зарекомендовала себя на практике, хотя бы в отношении предсказания исходов у пациентов с ОПН [Hoste E.A. и соавт., 2006]. Но оказалось, что эта система не лишена ряда недостатков. Например, много вопросов вызывало наличие в классификации классов R (риск) и E (терминальная почечная недостаточность). Очевидно, что риск развития какого-либо заболевания или патологического состояния — не само это состояние или заболевание. Не менее понятно, что ТПН (класс E) — исход ОПН, а никак не само ОПН. Эти и некоторые другие соображения побудили к поиску модификаций классификационных систем острой патологии почек.

Позже участниками группы ADQI, представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского Общества Интенсивной Терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) в 2004 г. была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП – acute kidney injury – AKI). При этом ОПП рассматривалось, как более широкое понятие, чем собственно ОПН [Mehta R.L. и соавт., 2007]. Там же было создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Первые результаты деятельности группы AKIN были опубликованы в 2007 г., они коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (AKIN-критерии). AKIN-критерии предполагали стратификацию тяжести ОПП на три стадии в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови и объема мочи (диуреза). Величина СКФ (клиренс креатинина) из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП была исключена [Mehta R.L. и соавт., 2007].

Дальнейшее развитие концепции ОПП связано с деятельностью международной группы экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), которой были несколько модифицированы определение, критерии диагностики, стратификации тяжести ОПП и подготовлены подробные Клинические Рекомендации [KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012]. Несмотря на имеющиеся недостатки, предложения KDIGO в настоящее время стали общепринятыми и в той или иной степени послужили основой для разработки целого ряда национальных Рекомендаций, в том числе, и представленных ниже.

РАЗДЕЛ I. Острое повреждение почек, как важная медицинская и социальная проблема

Рекомендация 1.1

Внедрение концепции ОПП в практическую работу системы национального здравоохранения следует рассматривать, как важный стратегический, междисциплинарный подход к снижению общей смертности, заболеваемости хронической болезнью почек и сердечно-сосудистой патологии, к увеличению продолжительности жизни населения, а также к уменьшению расходов на госпитальное лечение осложнений острого нарушения функции почек и проведение заместительной почечной терапии (1A)

Комментарий

ОПП является полиэтиологическим состоянием. Оно может вызываться внешними воздействиями, которые накладываются на здоровые или больные почки, или быть связаны с первичным повреждением органа (подробнее см. **Рекомендацию 4.1**, табл. 4.1). При этом этиологическая и эпидемиологическая структура ОПП может существенно различаться в зависимости от того формируется оно на догоспитальном этапе (“внебольничное ОПП”) или развивается уже в стационаре (“внутрибольничное ОПП”). Усредненная оценка их частоты в процентном соотношении приведена в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Примерная частота встречаемости ОПП в клинике

ОПП	Внебольничное	Внутрибольничное	ОПП в ОРИТ
Суммарная частота	≈ 10%*	3—7%	25—30%
Преренальное ОПП и ишемический ОТН	70%	39—50%**	17—48%***
Токсический ОТН	5%	35%	35,4%
Острый интерстициальный нефрит	5%	10%	—
Гломерулярное ОПП	3%	5%	—
Постренальное ОПП	17%	—	—

Примечание: * — в развивающихся странах частота внебольничного ОПП более 50%; ** — около 10% из общего числа — сепсис; *** — три главных причины: сепсис, гиповолемия и гипотония, хирургические вмешательства. ОТН — острый тубулярный некроз; ОПП — острое повреждение почек; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Более точные сведения об этиологической структуре внутрибольничного ОПП можно получить из недавно опубликованной работы Zeng X. и соавт. [2014] (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Частота внутрибольничного ОПП у пациентов с различной патологией (адаптировано по Zeng X. и соавт., 2014)

Вид патологии	Число больных с данной патологией	Доля пациентов с ОПП, %*
Сепсис	1277	68,4
Пневмония	1566	52,5
Застойная сердечная недостаточность	2738	47,4
Острый инфаркт миокарда	1631	46,4
Хроническая болезнь почек	539	45,6
Лимфопролиферативные заболевания	758	33,6
Заболевания печени	647	33,1
Ревматические заболевания	866	21,5
Солидные злокачественные	7735	21,0

опухоли		
Гипертензивные состояния при беременности	946	6,1
Искусственная вентиляция легких	2989	63,9
Критические состояния	3277	60,3
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	1519	55,9
Кардиохирургические оперативные вмешательства	433	52,2
Оперативные вмешательства на сосудах	1243	50,0
Торакальные хирургические вмешательства	1418	47,3
Рентгеноконтрастные средства	2938	34,2
Абдоминальные хирургические вмешательства	2720	27,2
Акушерские процедуры	6777	1,0

Примечание. * - суммарно все стадии ОПП

В любом случае эти данные свидетельствуют о том, что с ОПП может встретиться врач практически любой специальности и подчеркивают мультидисциплинарность данной проблемы.

По суммарным данным заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2880 случаев на миллион населения в год. При этом отмечается нарастание заболеваемости на 400 % с 1988 по 2002 г. [Case J. и соавт., 2013]. По другим данным общая частота новых случаев ОПП за период с 1996 по 2003 год увеличилась с 322,7 до 522,4 новых случаев ОПП на 100 000 населения, а число больных с ОПП, требующих ЗПТ, возросло за тот же период с 19,5 до 29,6 на 100 000 населения [Hsu C.Y. и соавт., 2007].

Интегрированные результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25 %, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [Piccinni P. и соавт., 2011].

Распространенность ОПП также достаточно высока. Если принять во внимание только случаи, потребовавшие гемодиализа то по имеющимся оценкам она составляет от 183 до 295 пациентов на млн населения в год (табл. 1.3).

Таблица 1.3. Распространенность ОПП, потребовавшего ЗПТ, в общей популяции

Авторы	Страна, регион	Распространенность, пмн/г*
Hsu C.Y. и соавт., 2007	Северная Калифорния, США	295
Ali T. и соавт., 2007	Grampian, Шотландия	183
Metcalfe W. и соавт., 2002	Grampian, Highland, Tayside, Шотландия	203
Prescott G.J. и соавт., 2007	Шотландия	286
Liano F., Pascual J., 1996	Испания	209

Примечание. *пациентов на млн населения в год

Исходы ОПП остаются неудовлетворительными. Несмотря на успехи в развитии медицинских технологий летальность при данном состоянии высока. В существенной мере она зависит от этиологии ОПП (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Смертность от ОПП, классифицированным по системам RIFLE или AKIN (адаптировано по Case J. и соавт., 2013).

Популяция пациентов	Смертность, %, (дефиниция ОПП)	Источники	
Смешанная	7,1-72,6 (AKIN-AKIN)	Mandelbaum T. и соавт., 2011	Samimagham H.R. R, и соавт., 2011*
Сепсис	24,2-62,8 (RIFLE- RIFLE)	Bagshaw и S.M. соавт., 2008	Lerolle N. и соавт., 2006
Ожоги	7,6-34,4 (RIFLE- RIFLE)	Coca S.G. и соавт., 2007	Palmieri T. и соавт., 2010
Травма	8,2-16,7 (RIFLE- RIFLE)	Gomes E. и соавт., 2010 *	Bagshaw S.M. и соавт., 2008
КИ-ОПП	18-31 (AKIN- RIFLE)	Lakhal K. и соавт., 2011*	Rashid A.H. и соавт., 2009*
Кардиохирургия	1,3-12,6 (RIFLE-RIFLE)	Englberger L. и соавт., 2011	Machado M.D.N. и соавт., 2011

Примечание. * - анализировались пациенты, находящиеся в ОРИТ.

При этом смертность от ОПП превышает суммарную смертность от рака молочной железы, рака простаты, сердечной недостаточности и диабета [Lewington A.J.P. и соавт., 2013].

Неблагоприятные исходы ОПП не исчерпываются высокой смертностью. ОПП является важной причиной развития ХБП. Данные эпидемиологических, проспективных исследований последних лет свидетельствуют о том, что пациенты, которые изначально имели нормальную функцию почек и перенесли ОПП, после которого функция почек восстановилась до базальных значений, имеют более высокий риск развития ХБП. У 15% из общего числа данных пациентов через 2,5 года формируется стойкая дисфункция почек на уровне 3 ст. ХБП [Jones J. и соавт., 2012]. Примерно у 10% детей, перенесших ОПП, через 1–3 года формируется ХБП [Mammen C. и соавт., 2012]. Риск развития ХБП у пациентов, которые имели нормальную функцию почек до возникновения ОПП и в последующем восстановили её до базальных значений в течение короткого периода (90 дней), особенно высок в первые 2-3 года [Bucaloiu I.D. и соавт., 2012; Jones J. и соавт., 2012]. Данные метаанализа свидетельствуют, что после перенесенного ОПП относительный риск формирования ХБП или ТПН соответственно составляет 8,82 (ДИ95% 3,05–25,48) и 3,10 (ДИ95% 1,91–5,03) [Coca S.G. и соавт., 2012].

Этиологическая роль ОПП в развитии ХБП, очевидно, увеличивает и потребность в заместительной почечной терапии (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Потребность в постоянной заместительной терапии у пациентов, перенесших ОПП (по Murugan R., Kellum J.A. [2011] с изменениями)

Автор	Период исследования	Число обследованных больных	Доля (%) пациентов, требующих постоянной ЗПТ
-------	---------------------	-----------------------------	--

Автор	Период исследования	Число обследованных больных	Доля (%) пациентов, требующих постоянной ЗПТ
Chertow G.M. и соавт., 1995	1991–1993	132	33%
McCarthy J.T., 1996	1977–1979; 1991–1992	142	21%
Korkeila M., 2000	1989–1990	3447	8%
Morgera S. и соавт., 2002	1993–1998	979	10%
Liaño F. и соавт., 1996	1977–1992	748	2%
Palevsky P.M. и соавт., 2008	2003–2007	1124	24,6% в течение 60 сут
Bellomo R. и соавт., 2009	2005–2008	1508	5,4% в течение 90 сут
Van Berendoncks A.M. и соавт., 2010	2001–2004	595	10,3% в течение 2-х лет

ОПП и сердечно-сосудистые риски. Тесная взаимосвязь между состоянием функции почек и поражениями сердечно-сосудистой системы в настоящее время считается аксиомой. При этом снижение СКФ является одной из важнейших детерминант сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, патология сердечно-сосудистой системы способствует развитию почечных повреждений (кардиоренальный континуум, острые и хронические кардиоренальные и ренокардиальные синдромы) [Смирнов А.В. и соавт., 2005; Ronco С. и соавт., 2008].

Хорошо известно, что различные острые сердечно-сосудистые проблемы могут стать причинами ОПП (острый кардиоренальный синдром, кардиоренальный синдром тип 1) [Ronco С. и соавт., 2008]. С другой стороны, действующая классификация предполагает выделение острого ренокардиального синдрома (кардиоренальный синдром тип 3). В данном случае эпизод ОПП приводит к развитию острого повреждения/дисфункции сердечно-сосудистой системы [Ronco С. и соавт., 2008; Bagshaw S.M. и соавт., 2013]. Однако, как показали результаты недавнего исследования, выполненного на Тайване, перенесение ОПП, потребовавшего диализа с полным восстановлением функции почек, в отдаленном периоде ассоциируется с большей вероятностью появления коронарной патологии и величиной сердечно-сосудистой летальности по сравнению с пациентами без ОПП [Wu VC и соавт., 2014]. Эти данные дают основания выделять таких больных в группу повышенного сердечно-сосудистого риска.

Сам факт перенесения ОПП определяет не только плохой прогноз, но и связан с существенными дополнительными расходами. Так, уже в 2000 г затраты на одного выжившего с ОПП в течение 6-месячного срока достигли \$ 80000 [Korkeila M. и соавт., 2000]. К 2005 г. общие расходы на госпитальное лечение ОПП достигли 9 млрд. \$ [Chertow G.M. и соавт. 2005].

Приведенные выше данные диктуют необходимость, во-первых, организации динамического (диспансерного) наблюдения, во-вторых, осуществления комплекса мероприятий по нефропротекции и, в-третьих, понимания проблемы организаторами здравоохранения при проспективном планировании потребности в ЗПТ.

РАЗДЕЛ II. Определение и классификация острого повреждения почек

Рекомендация 2.1

Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов (NG)

Комментарий

В патогенетическом плане ОПП следует рассматривать как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа в первую очередь в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции, с последующими нарушениями системного гомеостаза.

Отдельную проблему представляют сроки появления почечной дисфункции после неблагоприятного воздействия или развития острого заболевания (в том числе, заболевания почек). Чисто условно, было принято, что появление острой дисфункции почек должно происходить в срок до семи суток от момента индукции. Однако, в конкретной клинической ситуации данный срок может существенно изменяться. Решение данного вопроса должно приниматься индивидуально в каждом отдельном случае.

Существенно подчеркнуть, что приведенное выше определение ОПП, полностью соответствующее принципам действующих на сегодняшний день международных рекомендаций, является скорее “функциональным”. При этом и определение и классификационные системы KDIGO, RIFLE и AKIN по сути ориентированы на больных с острыми вторичными повреждениями почек, но не охватывает случаи острых повреждений почек на фоне их первичных паренхиматозных заболеваний, что противоречит самой концепции ОПП, которое исходно рассматривалось, как более широкое понятие, чем привычное ОПН. Например, Waikar S.S. и соавт. [2008] отметили, что «снижение СКФ не всегда наблюдается даже в случаях *тяжелого паренхиматозного повреждения почек*, что, например, может иметь место при волчаночном нефрите». В то же время «редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной [почечной] патологии, в частности, при некоторых вариантах «преренальной азотемии». Отсюда следует то, что замена привычного термина ОПН на ОПП может не иметь существенного смысла, поскольку диагностические критерии AKIN или KDIGO построены сугубо на функциональных параметрах». С этим трудно не согласиться. Например, при целом ряде паренхиматозных заболеваний почек (острый постстрептококковый гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит) острый процесс может захватить орган, привести к появлению признаков повреждения (например, микроальбуминурии, протеинурии, гематурии), но не сказаться существенно на состоянии функции, особенно если ее оценивать по таким довольно грубым критериям, как диурез или *Scr*. В дальнейшем этот процесс может более или менее успешно разрешиться. Очевидно, что, в данной ситуации нельзя утверждать, что здесь нет острого повреждения почек. В то же время с действующих позиций оно диагностировано не будет. Мимо этой проблемы не прошли и эксперты KDIGO, обратив внимание на то, что встречаются ситуации, которые не соответствуют критериям ни ХБП, ни ОПП. Поэтому эксперты KDIGO предложили определение “острой болезни почек (ОБП) — острого почечного расстройства” [acute kidney diseases and disorders (AKD)] (табл. 2.1). Если принять, что диагноз ОБП, в том числе, может быть обоснован только на наличии маркеров структурного повреждения (без изменений *Scr* или СКФ), то концепция острой почечной патологии обретает необходимую стройность. При этом ОПП является составной частью ОБП. К случаям неизвестной болезни почек (НБП) следует относить ситуации с нарастанием *Scr* в течение 7 сут менее, чем в 1,5 раза от базального при неопределенности нозологических признаков почечной патологии.

Таблица 2.1. Критерии ОПП, ОБП, ХБП и НБП в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012

Состояние	Функциональные критерии	Маркеры структурного повреждения
ОПП	ОПП или СКФ менее 60 мл/мин <3 месяцев, при снижении СКФ до не менее 35% от базального уровня, или повышение Scr не менее 50% в течение до 3 мес	Панель маркеров структурного повреждения не разработана
ОБП	Наличие ОПП или СКФ менее 60 мл/мин <3 месяцев, при снижении СКФ до не менее 35% от базального уровня, или повышение Scr не менее 50% в течение до 3 мес	Персистирование маркеров структурного повреждения до 3 мес
ХБП	СКФ <60 мл/мин в течение более 3 мес	Персистирование маркеров структурного повреждения более 3 мес
НБП	СКФ не менее 60 мл/мин; нарастание Scr в течение 7 последовательных суток менее, чем в 1,5 раза от базального уровня	Маркеры структурного повреждения отсутствуют

ОБП пока не является общепринятым понятием и на сегодняшний день не должно фигурировать в диагнозе.

Рекомендация 2.2

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO, как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание Scr $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч,

или

- нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток,

или

- объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Рекомендация 2.3

В клинической практике ОПП следует стратифицировать по тяжести согласно следующим критериям KDIGO. (NG)

Стадии ОПП (KDIGO Clinical Practice Guideline... , 2012)

Стадия	Scr	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин на 1,73 м ²	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

Комментарий

Как следует из приведенного выше, выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестах – концентрации креатинина в сыворотке крови и объеме мочи. Такой выбор был обусловлен повсеместной распространенностью и доступностью данных параметров. Однако необходимо иметь в виду, что оба эти теста не идеальны.

Предполагается, что концентрация креатинина в сыворотке крови обратно связана с величиной скорости клубочковой фильтрации и рост *Scr* должен строго соответствовать снижению СКФ. Тем не менее, давно известно, что креатинин экскретируется не только за счет гломерулярной фильтрации, но и путем канальцевой секреции. Предсказать вклад секреции в выведение креатинина у конкретного индивидуума особенно страдающего тяжелой патологией почек, невозможно. Кроме того концентрация креатина в сыворотке крови подвержена влиянию целого ряда факторов, не имеющих прямого отношения к состоянию функции почек (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Факторы, не имеющего прямого отношения к состоянию функции почек, но влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Снижение концентрации	Повышение концентрации
Низкая мышечная масса (в том числе, пациенты с обширными ампутациями конечностей) Тетрапарез, парапарез Высокобелковая диета Гипергидратация Лекарства (например, циметидин, триметоприм)* Принадлежность к африканской расе Женский пол	Высокая мышечная масса Малобелковая и вегетарианская диеты Дегидратация Лекарства (возможно, N-ацетицистеин). Принадлежность к белой и азиатской расе Мужской пол

Примечание. * - блокируют канальцевую секрецию креатинина.

Концентрация креатинина в сыворотке крови является малочувствительным индексом. Отчетливое нарастание уровня сывороточного креатинина происходит тогда, когда глобальная функциональная способность почек уменьшается вдвое (Mårtensson J. и соавт., 2012; Slocum J.L. и соавт., 2012]. Кроме того из самих особенностей кинетики креатинина в организме следует, то что ее рост существенно (на несколько суток) запаздывает вслед за внезапным снижением СКФ. При этом, наиболее медленный рост *Scr* (во всяком случае в относительном выражении) происходит у пациентов с исходно сниженной функцией почек (исходно низкой СКФ), что может создать проблемы в диагностике “ОПП на ХБП” или дифференциальной диагностике ОПП и ХБП [Смирнов А.В. и соавт., 2009; Waikar S.S., Bonventre J.V., 2009].

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПП необходимо обратить внимание на “базальный (исходный) уровень функции почек”. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на ОПП исходные уровни ни *Scr*, ни СКФ не известны. В данной связи составлена таблица, которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных величинах *Scr* (табл. 2.3). В качестве такого заданного уровня СКФ была принято ее значение 75 мл/мин [Vouman C. и соавт., 2002].

Таблица 2.3. Оценка «базальных» значений *Scr*, мкмоль/л, соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м²

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
20-24	115	88
25-29	106	88
30-39	106	80
40-54	97	80
55-65	97	71
>65	88	71

Примечание, В отличие от оригинала приведены значения *Scr* только для лиц европеоидной расы.

Второй важнейший критерий диагностики и стратификации тяжести ОПП – *диурез*. При этом следует иметь в виду, что *величина объема мочи (диурез)* - интегральная, но малоспецифичная характеристика функционального состояния почек, поскольку зависит от целого ряда экстраренальных и ренальных факторов. При этом сами механизмы формирования окончательной величины объема мочи весьма различны [Murugan R., Kellum J.A. 2011]. Однако если у взрослых людей диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается *олигурия* (*выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела*) [Vouman С. и соавт., 2002]. Появление олигурии является несомненным признаком тяжелого повреждения почек [Vouman С. и соавт., 2002]. Кроме того, при ОПП изменения объема мочи могут проявляться задолго до того, как отреагируют другие общепринятые маркеры ренальной дисфункции, например, *Scr* [Bellomo R и соавт., 2004]. Тем не менее, проводя критический анализ системы KDIGO, Эксперты Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, США) указали на низкую информативность критериев, основанных на уровне диуреза для диагностики и стратификации тяжести ОПП, по крайней мере, для взрослых [Palevsky P.M. и соавт., 2013].

По-видимому, часть ограничений диагностических возможностей концентрации креатинина в сыворотке крови и объема при ОПП могут быть сняты при использовании, т.н. «биомаркеров» ОПП (см. **Рекомендацию 3.1.1**).

Важным моментом является то, что ОПП является динамическим состоянием, выраженность ее в процессе мониторинга может меняться. Поэтому для правильной стратификации тяжести ОПП во внимание должны приниматься значения критериев, которые приводят к выбору наиболее выраженной стадии повреждения почек у конкретного пациента.

РАЗДЕЛ III. Диагностика и дифференциальная диагностика острого повреждения почек

Рекомендация 3.1

Для максимально ранней диагностики вероятной ОПП у лиц с факторами риска и ассоциированными состояниями необходим мониторинг, как минимум, следующих параметров: массы тела, темпа диуреза, креатинина, мочевины и электролитов сыворотки крови; результаты мониторингов должны быть зарегистрированы в медицинской документации и подвергаться постоянному анализу (NG)

Комментарий

Помимо уже упомянутых ограничений концентрации креатинина в сыворотке крови для диагностики и стратификации тяжести ОПП упоминалось выше (см. комментарий к рекомендациям 2.2 – 2.3). Однако, особенно, в плане мониторинга конкретного пациента с ОПП, заслуживает внимания еще один момент: влияние уровня гидратации на *Scr*. Показано, что у гипергидратированных таких пациентов уровень сывороточного

креатинина может существенно занижаться, что, естественно, занижает и оценку тяжести ОПП. Выходом из этой ситуации может быть использование концентраций креатинина в сыворотке крови, скорректированных на баланс жидкости:

Корректированный $Scr = Scr \times \text{фактор коррекции}$

Фактор коррекции = $[\text{масса тела при поступлении, кг} \times 0,6 + \Sigma(\text{ежедневный кумулятивный баланс жидкости, л})] / \text{масса тела при поступлении, кг} \times 0,6$

При этом ежедневный кумулятивный баланс жидкости рассчитывается, как сумма ежедневного баланса жидкости (поступление жидкости в сутки – минус выведение жидкости, без учета неощутимых потерь воды) [Macedo E. и соавт. 2010].

Возможно, также, что проблему невысокой информативности критериев ОПП, основанных на величине объема мочи (см. комментарий к рекомендациям 2.2 – 2.3) можно отчасти разрешить при учете почасового или даже поминутного объема мочи в режиме он-лайн. В настоящее время появились мониторы, включающие в себя блок с системой оптической регистрации скорости потока мочи с расчетом минутного объема в режиме он-лайн (flow-sensing technology). При этом динамическая регистрация минутного диуреза позволяет оценить состояние почечного кровотока при гиповолемии на ранних стадиях ее развития еще до того момента, когда в организме активируются процессы нейрогуморальной регуляции. Понятно, что подобная регистрация минутного диуреза в первую очередь касается соматически тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ [Shamir M.Y. и соавт., 2011].

Рекомендация 3.1.1

Для прогнозирования развития ОПП у пациентов с наличием факторов риска, которым планируется проведение медицинской процедуры, потенциально способной спровоцировать развитие данного состояния (например, оперативное вмешательство, рентгеноконтрастное исследование и др.) целесообразно исследование уровней биомаркеров повреждения почек и оценка их динамики до и после выполнения вмешательства.(2С)

Комментарий

Возможно, что применение биомаркеров повреждения почечной ткани в диагностике ОПП (предиктивная диагностика), по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволит оценивать формирование патологического процесса в почках на более ранних стадиях его развития, а, следовательно, существенно улучшить результаты терапии. Только в течение последних 10-15 лет успехи в области молекулярной биологии, транскриптомики, метаболомики и протеомики предоставили медицинской науке возможность анализировать сложные биологические системы. Это предопределило появление исследований, в которых изучается возможность применения различных молекул, содержащихся в биологических средах организма человека, с целью оценки ранних этапов повреждения почечной ткани.

Биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса [Edelstein C.L., 2011], должен отражать течение патогенетических этапов развития ОПП. Одним из наиболее распространенных подходов к классификации является соотношение биомаркера с преимущественной локализацией повреждения определенного микроструктурного компартмента почки [Bonventre J.V. и соавт. 2010]. Другой подход основан на патофизиологическом принципе, когда определенные биомаркеры соотносятся с характером патологического процесса (табл. 3.1) [Tesch G.H., 2010]. Способность маркера отражать различные этапы течения ОПП предопределило их дифференциацию по клинической значимости [Noto A. и соавт., 2013]. Доказательная база в отношении предиктивной роли биомаркеров имеется для достаточно ограниченного числа молекул. К их числу могут быть отнесены маркеры почечной

дисфункции, белки с повышенным синтезом при ОПП, низкомолекулярные белки мочи и внутриклеточные ферменты клеток тубулярного эпителия, которые составляют так называемую рабочую классификацию биомаркеров (табл. 3.1) [Geus H. и соавт., 2012].

Таблица 3.1. Классификация биомаркеров острого повреждения почек

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др
2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18 и др.
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры почечной функции	креатинин, цистатин С сыворотки и др.
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал и др.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция - факторы экзосомальной транскрипции	подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Маркеры иммунного ответа	иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF- β 1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза	аннексин-5
III. Клиническая классификация	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса.	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью.	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию.	
IV. Рабочая классификация	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры	цистатин С сыворотки
3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
4. Внутриклеточные энзимы	NAG, α -GST, ρ -GST, ГГТП, ЩФ

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, KIM-1 – молекула почечного повреждения, L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты, GST – глутатион-S-трансфераза, NHE-3 – натрий-водородный обменник 3, TGF- β 1 – фактор роста опухолей β 1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, NAG – N-

ацетил-D-глюкозамидаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза).

NGAL является наиболее изученным биомаркером ОПП. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением АИК, а также после коронарографии. Менее очевидные результаты (чувствительность 38,1-50%) были получены при обследовании взрослых пациентов, у которых, по всей вероятности, экспрессия NGAL изначально выше вследствие предсуществующего поражения почек. По результатам мета-анализа, проведенного в 2009 году, куда было включено 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в 8 странах, были сделаны выводы о возможности использования уровня NGAL крови и мочи в качестве ранней диагностики ОПП, была доказана высокая чувствительность (95%) и специфичность (95 %), а также возможность с его помощью предсказывать необходимость проведения заместительной почечной терапии и оценивать относительный риск смертности.

Вторым наиболее известным биомаркером ОПП является цистатин С. Цистатин С относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [Каюков И.Г. и соавт., 2012]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от питания, массы тела, пола, возраста. Отсутствие периода кумуляции при снижении скорости клубочковой фильтрации определило возможность использования сывороточной концентрации цистатина С в качестве маркера ОПП, поскольку она наиболее точно отражает текущие значения СКФ. Повышение мочевого концентрации цистатина С происходит при нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах, что определяет клиническое значение оценки его уровня в моче при остром тубулярном некрозе [Conti M. и соавт., 2006].

В мета-анализе, проведенном в 2011 году, были проанализированы результаты 19 исследований, включившие 3336 пациентов. На основании результатов сравнительного анализа был сделан вывод, что увеличение концентрации цистатина С в сыворотке является хорошим предиктором ОПП (чувствительность 86%, специфичность 82 %), тогда как цистатин С мочи обладает умеренной диагностической значимостью [Zhang Z. и соавт., 2011]. В 2012 году результаты данного мета-анализа были дополнены новыми исследованиями, на основании чего авторы заключили, что цистатин-С является скорее хорошим маркером, нежели предиктором ОПП, что вполне соответствует клиническим задачам [Naase M. и соавт., 2012].

Рекомендация 3.2

Диагностика при развитии ОПП должна быть направлена на выявление основного патогенетического варианта ОПП и жизнеугрожающих осложнений дисфункции органа (NG)

Рекомендация 3.2.1.

При наличии критериев ОПП в срочном порядке должна быть выполнена диагностика, направленная на определение основного патогенетического варианта ОПП – преренального, постренального, ренального, что определяет прогноз и тактику ведения больного (NG)

Комментарий

Как уже указывалось выше, в патогенетическом плане ОПП рассматривается, как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа. Этим определяется разнообразие причин, приводящих к снижению клубочковой фильтрации при ОПП. Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния (рис.3.1):

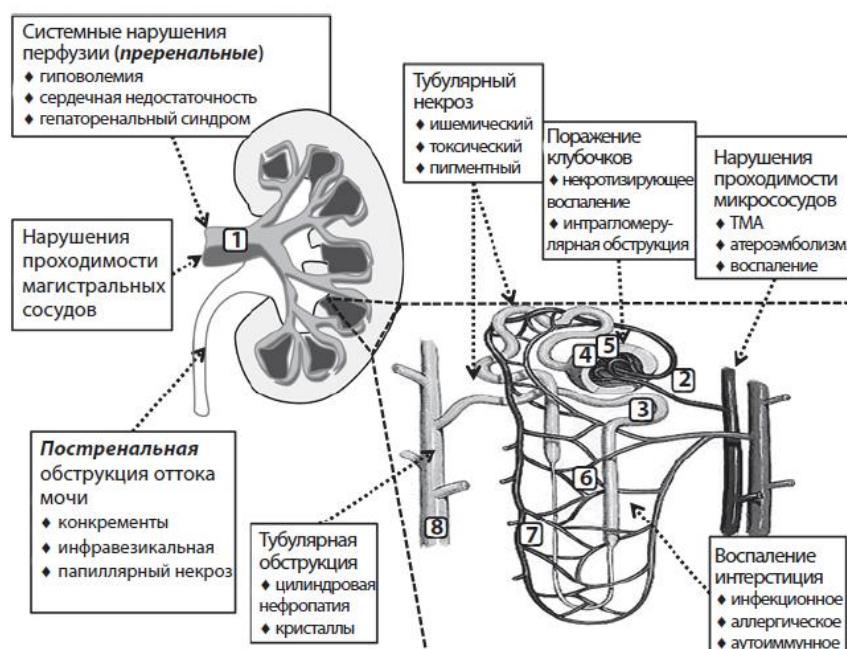


Рис. 3.1. Основные группы этиологических факторов развития ОПП. Цифрами отмечены основные факторы регуляции СКФ: 1 — почечный кровоток и перфузионное давление; 2 — баланс тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочка; 3 — канальце-клубочковая обратная связь; 4 — онкотическое давление плазмы; 5 — гидростатическое давление в капсуле Боумена; 6 — распределение внутрпочечного кровотока и интерстициальное гидростатическое давление; 7 — активность ионных каналов и транспорт мочевины; 8 — аквапорины/транспорт воды [Добронравов В.А., 2015].

- 1) **преренальные** (связанные с гипоперфузией почек в результате альтераций системной гемодинамики);
- 2) **ренальные** (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа — клубочков, сосудов, канальцев и интерстиция);
- 3) **обструктивные** (связанные с внутрпочечной и постренальной обструкцией тока мочи).

Механизмы развития ОПП и снижения КФ при повреждении разных компартментов почки — сосудов, клубочка, канальцев и интерстиция могут, в значительной степени, пересекаться. Поэтому непроходимую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую провести невозможно. Например, преренальное ОПП, приведшее к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН), переходит в ренальное ОПП.

Основным требованием, предъявляемым к современной диагностике ОПП, является ее своевременность. Это объясняется тем, что ОПП любой стадии ассоциируется с высоким риском летальности. Так, даже незначительный подъем концентрации креатинина

сыворотки крови на 0,3–0,4 мг/дл по сравнению с его базальным уровнем сопровождается увеличением относительного риска смерти на 70 % (Chertow G.M. и соавт., 2005).

Современную клиническую диагностику ОПП, соответствующую ее концептуальной модели (см. Введение), можно представить в виде континуума, то есть непрерывной цепи диагностического поиска, который, начинаясь с анализа факторов риска и заболеваний, ассоциирующихся с ОПП, продолжается на этапе формирования повреждения почечной паренхимы, охватывая при этом идентификацию осложнений, обусловленных дисфункцией почек, и заканчивается диагностикой исходов ОПП [Смирнов А.В., 2015].

Континуум клинической диагностики включает в себя два основных этапа. Первый этап — это предиктивная (*predictive*) диагностика, заключающаяся в клинической оценке эпидемиологических данных у постели пациента, факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний, а также применение с диагностической целью ранних биомаркеров почечного повреждения. Иными словами, предиктивную диагностику по отношению к самому ОПП можно охарактеризовать как доклиническую, которая проводится в «режиме ожидания».

Второй этап континуума клинической диагностики — это презентационная диагностика. Основные ее принципы — неотложность, соответствующая остроте процесса, и последовательность. Презентационная диагностика — это установление факта состоявшегося ОПП и его осложнений, разграничение основных патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное и постренальное), проведение внутрисиндромной, межсиндромной и частной дифференциальной диагностики.

Предиктивная (предсказательная) диагностика ОПП представляет собой оценку клинического статуса больного, которому может угрожать острая дисфункция почек; она предусматривает раннее выявление лабораторных признаков острого повреждения почечной паренхимы у таких пациентов с помощью биомаркеров. Степень вероятности развития острого патологического процесса в почках оценивается с учетом эпидемиологических данных (распространенность и этиология ОПП) и конкретных факторов риска, имеющих у больного (см. **Рекомендацию 4.1**, табл. 4.1).

В ходе осуществления презентационной диагностики врачу предстоит ответить на целый ряд вопросов, которые могут быть сформулированы следующим образом:

1. Имеется ли у пациента острое повреждение почек?
2. Не является ли ОПП результатом гиповолемии?
3. Не является ли ОПП результатом обструкции мочевыводящих путей?
4. Какова причина ренального ОПП у данного пациента?
5. Не являются ли симптомы (чаще лабораторные), которые можно было бы принять за признаки ОПП (в силу отсутствия данных анамнеза), результатом латентного (скрытого) течения ХБП?
6. Не произошло ли развитие ОПП у пациента, у которого прежде уже имелась ХБП (ОПП на ХБП)?

Перечисленные вопросы носят обязательный характер, и врачу необходимо аргументированно ответить на каждый из них, однако порядок вопросов может быть пересмотрен в зависимости от конкретной клинической ситуации. Незыблемым остается правило неотложной диагностики, в первую очередь пре- и постренального вариантов ОПП.

Можно выделить два варианта клинической презентации ОПП, которые определяют направление и ход дальнейшей диагностики: олиго-/анурический и неолигурический.

Олиго-/анурический вариант клинической презентации ОПП. При этом варианте отправной точкой в диагностическом процессе — ведущий клинический симптом в виде олиго-/анурии.

Неолигурический вариант клинической презентации ОПП. В данном случае отправной точкой в диагностике служит не клинический симптом в виде умеренного ограничения диуреза, оценить который количественно у постели больного не

представляется возможным вследствие нечеткости критериев, а клинические симптомы в виде азотемии (повышение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины), дизэлектrolитемии (гиперкалиемия) и др.

Общий ход диагностики с учетом вопросов, сформулированных выше и анализом вариантов клинической презентации ОПП представлен в алгоритме (рис.).

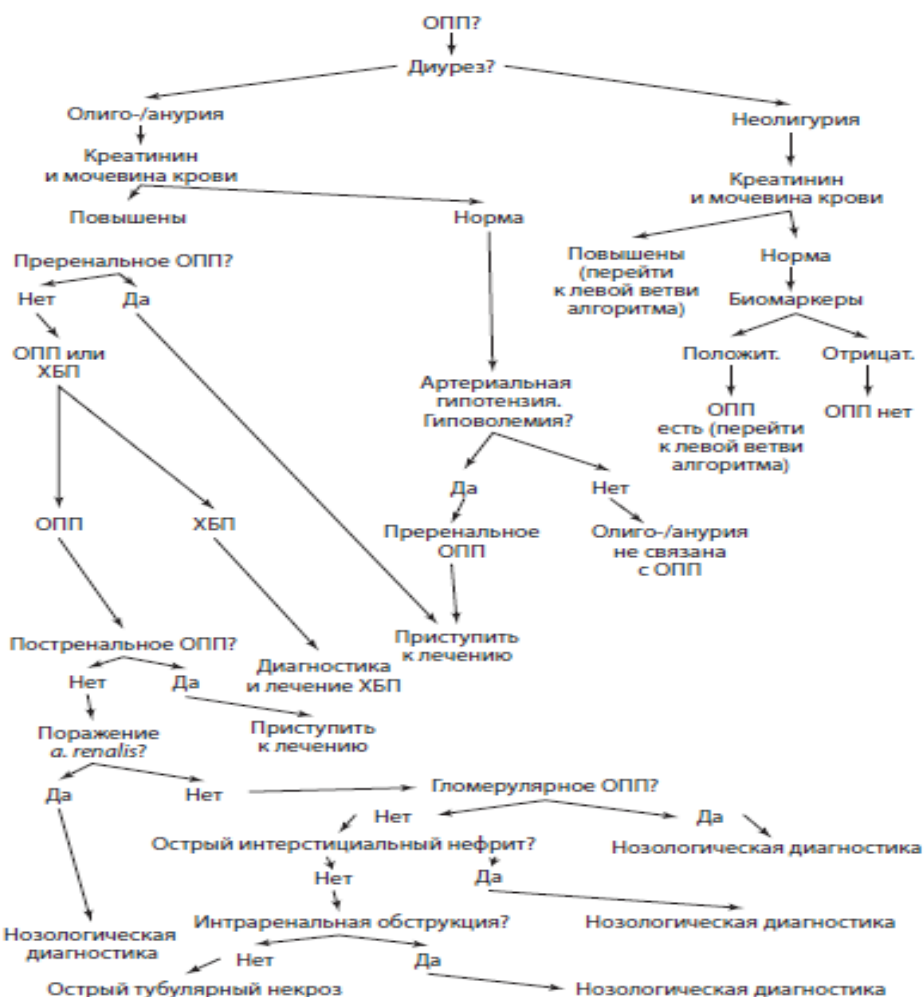


Рис. Алгоритм общего хода клинической диагностики острого повреждения почек [Смирнов А.В., 2015].

Отдельного комментария заслуживает уже упомянутый вопрос, о том не являются ли симптомы (чаще лабораторные), которые можно было бы принять за признаки ОПП (в силу отсутствия данных анамнеза), результатом латентного (скрытого) течения ХБП?

Решение первого вопроса подразумевает проведение дифференциальной диагностики между ХБП и ОПП (межсиндромная дифференциальная диагностика) с привлечением целого ряда как клинических, так и лабораторных и инструментальных критериев (табл.3.2).

Как видно из приведенных в таблице данных, ни один из критериев не имеет абсолютного дифференциально-диагностического значения. Даже исследование биомаркеров может дать ложноположительный результат, особенно в случаях ХБП с высокой протеинурией. Очень важно определить сочетание различных симптомов. Например, достоверность (чувствительность) такого признака ХБП, как уменьшение в размерах почек и/или уменьшение толщины паренхимы (за счет коркового слоя), резко возрастает при одновременном выявлении анемии или низкого темпа прироста креатинина крови и т.д.

Таблица. 3.2. Дифференциальная диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек [Смирнов А.В., 2015]. .

Симптомы	ОПП	ХБП
Анамнез	Медикаменты, нефротоксины, эпизоды гипотонии, рвота, диарея	Артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, первичная патология почек
Динамика АД	Норма, эпизоды гипотонии, гипертензия при развернутой стадии ОПП	Стойкая гипертензия
Указания на изменения в случайных анализах мочи	Нет	Есть
Эпизод предшествующей олиго-/анурии	Может отмечаться	Нет
Никтурия	Нет	Есть
Гипергидратация	Может отмечаться	Не свойственна
Кожные покровы: цвет, влажность, эластичность (тругор), расчесы	Не изменены или отражают тяжесть соматического состояния (гиповолемический шок)	Желтоватые, сухие, пониженной эластичности, могут быть расчесы
Анемия (Hb, эритроциты)	Не свойственна в начале	Характерна
Симптомы полинейропатии	Не свойственны	Характерны
Выраженный остеопороз	Не характерен	Может отмечаться
Темпы прироста креатинина крови	> 0,05 ммоль/сут	< 0,05 ммоль/сут
Эритропоэтин крови	Норма	Снижен
Протеинурия > 2 г/сут	Не характерна	Может отмечаться
Биомаркеры мочи: NGAL KIM-1	Повышен Повышен	Может быть повышен Не повышен
Размеры почек по длиннику по данным УЗИ	Не изменены или увеличены	Чаще уменьшены*
Толщина коркового слоя	Увеличена или нормальная	Уменьшена
Эхогенность коркового слоя	Значительно повышена при ОН	Незначительно повышена
Индекс резистентности при доплерографии сосудов почек	> 0,7 при нормальных или увеличенных в размерах почках	> 0,7 при уменьшенных в размерах почках
Уровень паратгормона в крови	Нормальный	Повышен

Примечание: * — увеличены при диабетической нефропатии, амилоидозе, поликистозе почек.

Рекомендация 3.2.2

Для раннего выявления основных жизнеугрожающих осложнений ОПП (гиперволемиа, тяжелая уремическая интоксикация, дизэлектролитемия и метаболический ацидоз) рекомендуется мониторинг волемического статуса, ионограммы, кислотно-основного состояния крови (NG)

Комментарий

См. Рекомендацию 4.1, табл 4.2

Рекомендация 3.3

Дифференциальную диагностику ОПП следует проводить с участием нефролога и начинать с исключения/подтверждения преренального и/или постренального вариантов; ренальное ОПП является диагнозом исключения. (NG)

Рекомендация 3.3.1.

Следует основывать диагностику преренального ОПП на выявлении клинико-патогенетических факторов гипоперфузии почек (NG)

Комментарий

Наряду с диагностикой одного из трех основных патогенетических вариантов ОПП в каждом конкретном случае врачу следует распознать и ведущий патофизиологический фактор.

Так, при истинной гиповолемии в результате кровотечения и при сепсисе почки будут подвергаться гипоперфузии и ишемическому повреждению, то есть в обоих случаях будет формироваться преренальное ОПП. Однако в первом примере гипоперфузия будет обусловлена уменьшением ОЦК и СВ, тогда как во втором — снижением ЭЦО крови за счет вазодилатации. При кровотечении потребуются восстановление ОЦК и увеличение СВ за счет внутривенной инфузии жидкостей, а при сепсисе помимо этого необходимо будет введение вазоконстрикторов. С другой стороны, гипоперфузия может быть причиной развития не только преренального ОПП, но и ренального, как это можно наблюдать при билатеральном тромбозе почечных артерий.

Наиболее частой причиной гипоперфузии почек в клинике является гиповолемия (истинная или перераспределительная) (табл.3.3) Далее следуют причины, обуславливающие снижение ЭЦО. Острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда, например, вследствие острого инфаркта миокарда или его станирующего состояния, сопровождаются падением СВ и почечного кровотока.

Таблица 3.3. Факторы патогенеза гипоперфузии почек [Смирнов А.В., 2015].

Факторы патогенеза гипоперфузии почек	
Гиповолемия	
Истинная гиповолемия	Гиповолемия перераспределения
Снижение эффективного циркулирующего объема крови	
Вследствие преимущественного снижения сердечного выброса: <ul style="list-style-type: none">♦ первичное, острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда♦ тромбоз легочной артерии♦ искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе	Вследствие преимущественного снижения общего периферического сосудистого сопротивления: <ul style="list-style-type: none">♦ вазодилатационный (дистрибутивный) шок♦ сепсис♦ спинальная и церебральная травмы♦ анафилаксия♦ спинномозговая анестезия♦ цирроз печени с портальной гипертензией (гепаторенальный синдром 2-го типа)
Снижение перфузионного почечного давления	
Вследствие нарушения венозного оттока	<ul style="list-style-type: none">♦ интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии♦ тромбоз почечных артерий
Вследствие повышения центрального венозного давления	<ul style="list-style-type: none">♦ сердечная недостаточность (правожелудочковая)♦ травматический шок♦ напряженный пневмоторакс♦ констриктивный перикардит♦ тампонада перикарда♦ массивная тромбоз легочной артерии
Вследствие обструкции артерий почек	<ul style="list-style-type: none">♦ тромбоз почечных артерий (двусторонняя)♦ тромбоз почечных артерий (двусторонний):<ul style="list-style-type: none">• атеросклероз• коагулопатии (АФС, ДВС-синдром)• васкулит крупных и средних артерий (узловатый периартериит, болезнь Kawasaki)• расслаивание аорты с вовлечением в процесс <i>a. renalis</i> (атеросклероз, болезнь Такаюсу)♦ пережатие аорты или обеих почечных артерий во время операции
Вследствие нарушения физиологических механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровотока	<ul style="list-style-type: none">♦ ингибиторы АПФ, антагонисты АТ₁-рецепторов♦ НПВП
Вследствие внутрипочечной вазоконстрикции	<ul style="list-style-type: none">♦ гепаторенальный синдром 1-го типа♦ терминальная стадия гиповолемического шока♦ ингибиторы кальциневрина
Комбинированные причины гипоперфузии почек	

Выявление конкретного варианта (синдрома) гипоперфузии почек должно проводиться на основе сведений, представленных в соответствующих Рекомендациях и Руководствах.

Рекомендация 3.3.2

Для диагностики пострэнального ОПП в кратчайшие сроки следует выполнить исследования, подтверждающие наличие инфраренальной обструкции с последующим уточнением ее конкретной причины с участием уролога (NG)

Комментарий

Оценка дилатации чашечек и лоханки при выполнении УЗИ почек в В-режиме — самый важный этап в семиологической дифференциальной диагностике симптома олиго-/анурии (особенно анурии) с целью исключения или подтверждения наличия обструктивного ОПП. Необходимо подчеркнуть, что при обструктивном ОПП расширение шеек чашечек и почечной лоханки регистрируется всегда на фоне неизменной почечной паренхимы (в случае отсутствия предшествующей почечной патологии), тогда как при хронической обструкции, ведущей к развитию гидронефроза, всегда отмечается истончение окружающей паренхимы.

Расширение чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек является достаточно чувствительным (95 %) и специфичным (70 %) диагностическим тестом для выявления обструкции мочевыводящих путей. Однако указанные статистические параметры следует всегда соотносить с клиническими данными. Если обструкция мочевыводящих путей развивается постепенно, как это наблюдается в случаях сдавления мочеточников извне (ретроперитонеальный фиброз, опухоли органов малого таза, колоректальный рак с метастазами и др.) и параллельно уменьшению диуреза падает СКФ (а следовательно, скорость образования мочи), то расширения чашечно-лоханочной системы при первичном исследовании пациента может не выявляться.

Такая же ситуация отмечается в тех случаях, когда пациент самостоятельно ограничивает прием жидкости из-за пониженного чувства жажды (внеклеточная гипергидратация и гипоосмоляльность плазмы крови), или при других причинах, ведущих к дегидратации. Дилатация чашечно-лоханочной системы может отсутствовать, если УЗИ почек проводится на ранних сроках развития полной обструкции мочевыводящих путей или когда периферические ткани, окружающие лоханку и мочеточники, вследствие уменьшения их комплаенса препятствуют развитию дилатации.

Во всех перечисленных случаях рекомендуется повторять УЗИ почек через несколько часов после введения пациенту жидкости, а в ряде ситуаций после введения однократной дозы мочегонных. Ложноотрицательные данные при УЗИ почек в отношении обструкции мочевыводящих путей могут быть получены, если лоханка заполнена плотными массами: конкрементами, сгустками крови или гноя. Даже при самом тщательном УЗИ почек данные в отношении обструкции мочевыводящих путей в виде расширения чашечно-лоханочной системы могут быть отрицательными. В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает проведение доплеросонографии, при которой выявляется повышение индекса резистентности интратенальных артерий, что в сочетании даже с минимальным расширением чашечно-лоханочной системы позволяет высказаться в пользу обструктивного генеза ОПП. В затруднительных случаях всегда следует ориентироваться на клинические проявления: наличие остро развившейся анурии (которая редко когда отмечается в других случаях ОПП), отсутствие изменений в осадке мочи, даже при отрицательных данных УЗИ почек, дает основание врачу провести перкутанную нефростомию одной стороны и, в случае получения диуреза, выполнить подобное оперативное пособие на контрлатеральной почке [Смирнов А.В., 2015]. .

Рекомендация 3.3.3

В случае ренального ОПП необходимо направить нефрологический диагностический поиск на определение конкретного варианта повреждений – канальцев, клубочков, сосудов, интерстиция или их сочетаний, что будет определять тактику ведения и прогноз больного (NG)

Комментарий

Ренальное ОПП связано с первичным повреждением почечной ткани. При этом в патологический процесс могут вовлекаться два основных почечных компартмента – гломерулярный (клубочки) и тубулоинтерстициальный (канальцы и окружающая их соединительная ткань). Основными вариантами ренального ОПП являются:

ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП)

- ОПП при воспалительном поражении клубочков
- ОПП при тромботической микроангиопатии

ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)

ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП). ОПП при воспалительном поражении клубочков.

Развитие ОПП возможно при любых формах гломерулярного поражения, которые подразделяются на *гломерулопатии* и *гломерулонефриты* (ГН). В первом случае, несмотря на наличие клинических признаков, указывающих на поражение клубочков (протеинурию, прогрессирующую дисфункцию), при морфологическом анализе воспалительная реакция в гломерулах не определяется. К типичным примерам *гломерулопатий* относятся: мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз. При этих заболеваниях клинически можно наблюдать отдельные случаи развития преренального ОПП, которые главным образом связаны с относительной гиповолемией из-за быстрого перераспределения внеклеточной жидкости при нефротическом синдроме. В отдельных случаях может формироваться типичная картина ИТН. Термин *гломерулонефрит* обозначает группу заболеваний клубочка, при которых клубочки содержат воспалительные клетки, а именно: тканевые макрофаги, лимфоциты, а также полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ). Клинически вариант ОПП, который развивается на фоне острого или активнотекущего первично хронического гломерулярного воспаления часто обозначают как «острый нефритический синдром». Классическим примером развития ОПП (острого нефритического синдрома) является *острый постстрептококковый ГН*.

ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП). ОПП при тромботической микроангиопатии.

ТМА — поражение мелких сосудов (капилляров/артериол) в результате системной или внутрпочечной агрегации тромбоцитов, без предшествующего воспаления сосудов, протекающее с тромбоцитопенией и механическим повреждением эритроцитов [Salvadori M., Bertoni E., 2013].

Инициальным моментом в развитии любых вариантов ТМА является повреждение эндотелия, вызванное экзо- и эндотоксинами, иммунными комплексами и антителами, а также лекарствами. Образование тромбоцитарных тромбов происходит параллельно с десквамацией эндотелия и может приводить к мультиорганному повреждению.

Тубулярный некроз. Под *тубулярным некрозом* понимают развитие некробиотических изменений эпителиальных клеток (ЭК) канальцев той или иной степени выраженности. Этот традиционный термин будет использован и далее в этом разделе, хотя следует отметить, что он не вполне точно отражает морфологическую сущность процесса. Во-первых, помимо некроза не менее важным событием является развитие апоптоза ЭК. Во-

вторых, если, согласно традиционным представлениям, некробиоз представлялся как пассивное и неконтролируемое событие, то в настоящее время его рассматривают как тонко регулируемый молекулярный процесс (т.н. *некроптоз*).

Изменение представлений о молекулярной биологии некроза имеет не только теоретическое значение, но также открывает перспективы в лечении этого состояния [Giampietri С. и соавт., 2014].

ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) представляет собой иммуноопосредованную реакцию гиперчувствительности на внешние или внутренние антигены. Основными причинами развития ОИН являются инфекции, аллергические реакции на лекарства/ксенобиотики и почечные проявления системных аутоиммунных процессов

С этиологической точки зрения выделяют три архетипа тубулярного некроза: **ишемический, токсический и пигментный**. *Ишемический тубулярный некроз (ИТН)* возникает в результате гипоперфузии почек как следствие альтераций системной или локальной (внутрипочечной) гемодинамики и, таким образом, является закономерным следствием ПОПП. ИТН также может развиваться из-за нарушений проходимости сосудистого русла органа.

Токсический тубулярный некроз (ТТН) является следствием прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков.

Под *пигментным тубулярным некрозом* понимают два специфических случая повреждения канальцевого эпителия при резком повышении концентрации свободного миоглобина и гемоглобина в циркуляции и в просвете канальцев в результате рабдомиолиза или внутрисосудистого гемолиза

Рекомендация 3.3.4

Если проведена яklinическая диагностика не позволяет уточнить диагноз ренального варианта ОПП, следует рассмотреть возможность выполнения диагностической биопсии и последующего морфологического анализа; уточняющую клиническую и морфологическую диагностику поражений клубочков, интерстиция и сосудов микроциркуляции, являющихся причиной ОПП, следует проводить в специализированном нефрологическом отделении соответствии с действующими рекомендациями. (NG)

Комментарий

Нефробиопсия показана во всех случаях ренального ОПП неясной этиологии, поэтому необходимым условием для ее выполнения является надежное и достоверное исключение пре- и постренальных вариантов острой дисфункции почек на предварительном этапе клинико-лабораторно-инструментального обследования. При ренальном ОПП неясной этиологии 20 % нефрологов предпочитают выполнить биопсию почки на самых ранних этапах наблюдения больного, 26 % специалистов прибегают к ней через неделю от начала острой дисфункции почек, а 40 % врачей придерживаются выжидательной тактики и назначают нефробиопсию через 4 недели от начала ОПП в случаях отсутствия признаков восстановления функции почек [Fuiano G. и соавт., 2000]. В общем массиве всех нефробиопсий, выполненных диагностической целью, на долю ОПП приходится от 12 до 16 % [Rivera F. и соавт., 2004; Lopez-Gomez J.M. и соавт., 2008].

Пожилой возраст пациентов (> 65 лет) и беременность не являются абсолютными противопоказаниями к проведению биопсии почки, однако в последнем случае к ней прибегают обычно после родоразрешения. В современных условиях, когда частота острого лекарственного интерстициального нефрита в результате полипрагмазии резко возросла, нефробиопсия у пожилых больных зачастую становится единственной процедурой в установлении нозологии ОПП.

Показания к проведению нефробиопсии у пациентов с ренальным ОПП неясной этиологии могут быть суммированы следующим образом:

- наличие анурии или продолжительной олигурии (более 2–3 недель);
- клинические данные (анамнез, физикальное и лабораторное исследование), свидетельствующие о системном процессе (СКВ, васкулиты);
- быстро прогрессирующий нефритический синдром;
- легочно-почечный синдром;
- наличие труднокорректируемой артериальной гипертензии в отсутствие признаков гиперволемии (после коррекции артериального давления);
- наличие ОПП у тяжелых соматических больных в отсутствие данных за пре- и постренальную дисфункцию почек.

Противопоказания к проведению биопсии почки при ОПП редко когда носят абсолютный характер (например, системные нарушения коагуляции) и чаще являются относительными, к которым можно отнести:

- наличие единственной функционирующей почки (врожденная или приобретенная патология);
- анатомические аномалии развития мочевыводящей системы;
- гидронефроз (с одной или двух сторон);
- симметрично уменьшенные в размерах почки (< 9 см);
- наличие локальных инфекций (периренальной, на коже в месте предполагаемой пункции);
- неконтролируемая гипертензия;
- множественные кисты обеих почек или подозрение на опухоль почки;
- некомплаентный больной.

В случаях крайней необходимости проведения нефробиопсии, но при наличии относительных противопоказаний к ней в ряде случаев прибегают к открытой (операционной) биопсии почек.

РАЗДЕЛ 4. Мониторинг, профилактика и основные подходы к лечению ОПП

Рекомендация 4.1.

Первичная профилактика ОПП должна быть основана на своевременном выявлении, минимизации или устранении факторов риска и ассоциированных состояний (табл. 4.1) (1A); больные с риском развития ОПП должны быть консультированы нефрологом (2B).

Комментарий

У каждого больного из группы риска по ОПП (см табл. 4.1.) в истории болезни необходимо ежедневно отмечать показатели водного баланса: объем выпитой и введенной жидкости, суточный диурез, наличие и характер стула, массу тела натошак дважды в день, объем терапии диуретиками. Общим профилактическим мероприятием является восстановление волемического статуса путем введения кристаллоидов. У пациентов отделений интенсивной терапии/скорой помощи нужно дополнительно контролировать центральное венозное давление в пределах 8-12 мм вод. столба. При негативном водном балансе в первую очередь должна быть повторно рассмотрена необходимость и объем диуретической терапии.

Таблица 4.1. Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Неизменяемые	Изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Возраст > 65 лет; ◆ Мужской пол* ◆ Черная раса 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ятрогенная гипоперфузия почек; ◆ Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия); ◆ Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты; ◆ Артериальная гипотензия; ◆ Прием ингибиторов АПФ; ◆ Прием антагонистов АТ-рецепторов; ◆ Прием НПВП; ◆ Прием препаратов золендроновой кислоты ◆ Применение рентгеноконтрастных средств ◆ Злоупотребление алкоголем
<p>Ассоциированные состояния</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Хроническая болезнь почек (3 ст. и более); ◆ Анемия; ◆ Сахарный диабет (диабетическая нефропатия); ◆ Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз); ◆ Застойная сердечная недостаточность ◆ Билатеральный стеноз почечных артерий ◆ Сепсис и системные инфекции ◆ Васкулиты ◆ Системные заболевания соединительной ткани ◆ Злокачественные опухоли ◆ Заболевания и состояния, которые нарушают нормальное выделение мочи ◆ Массивные оперативные вмешательства ◆ Тяжелые заболевания печени ◆ Трансплантация органов и тканей 	

Риск развития ОПП определяется комбинацией факторов риска и ассоциированных состояний (табл 4.2.)

Таблица 4.2. Ориентировочная стратификация риска развития ОПП

Факторы риска и ассоциированные состояния	Нет ХБП	ХБП 1-2 стадий	ХБП 3-5 стадий
Нет факторов риска и ассоциированных состояний	низкий риск	средний риск	средний - высокий риск
1-2 фактора риска или ассоциированных состояний	средний риск	средний- высокий риск	высокий риск
3 и более факторов риска или ассоциированных состояний	средний- высокий риск	высокий риск	очень высокий риск

Рекомендация 4.2

Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных факторов, провоцирующих ОПП (преренальных, постренальных, ренальных); 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, уремической интоксикации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния)(NG)

Комментарий

Максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных провоцирующих ОПП факторов (преренальных, постренальных, ренальных), прежде всего, требует правильной диагностики основного этиопатогенетического варианта ОПП (см. Раздел III). Выявление ведущего патогенетического механизма развития ОПП зачастую ориентирует врача на необходимость дополнительных консультаций смежных специалистов. Так, при подозрении на постренальное ОПП необходима экстренная консультация уролога. При преренальном ОПП на фоне острого нарушения сердечного ритма, декомпенсации сердечной недостаточности тактику ведения пациента целесообразно согласовать с кардиологом. Привлечение врачей смежных специальностей во многих случаях и обеспечивает своевременное устранение или минимизацию факторов, провоцирующих ОПП.

Стадии 1 и 2 ОПП, как правило, позволяют проводить консервативную терапию. Признаки ОПП 3 стадии и экстраренальных системных осложнений требуют решения вопроса о проведении ЗПТ (табл 4.3., 4.4.).

Таблица 4.3. Ренальные осложнения ОПП.

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса: гиперволемиа: <ul style="list-style-type: none"> • отек головного мозга • отек легких • интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ) • СИАГ*
	дизэлектролитемия
	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния <ul style="list-style-type: none"> • метаболический ацидоз
	Обусловленные метаболическими нарушениями <ul style="list-style-type: none"> • белково-энергетическая недостаточность
Осложнения периода полиурии	Обусловленные азотемией <ul style="list-style-type: none"> • синдром уремии
	◆ гиповолемиа
	◆ дегидратация ◆ дизэлектролитемия

Примечание: *СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии.

Таблица 4.4. Экстраренальные осложнения ОПП.

Осложнения основного заболевания, приведшего к развитию ОПП	Системные осложнения ОПП	Осложнения, связанные с лечением ОПП
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Синдром системной воспалительной реакции ◆ инфекции (сепсис) ◆ анемия ◆ кровотечения ◆ острый респираторный дистресс-синдром ◆ энцефалопатия/отек головного мозга ◆ печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная) ◆ сердечная недостаточность 	<p>Консервативная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ гиперволемия ◆ дизэлектролитемия ◆ белково-энергетическая недостаточность ◆ недостаточный контроль инфекций <p>Заместительная почечная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ дизэлектролитемия ◆ гипокалиемия ◆ гипофосфатемия ◆ дизэквилибриум-синдром

Рекомендация 4.2.1

При наличии гиповолемии и вне зависимости от наличия или отсутствия критериев ОПП необходимо принять срочные меры к восстановлению ОЦК, не дожидаясь завершения диагностики ОПП (NG)

Комментарий

См. Рекомендацию 4.2.6 и комментарий к ней

Рекомендация 4.2.2

У лиц с риском или уже развившейся ОПП следует оптимизировать фармакотерапию за счет исключения/минимизации потенциально нефротоксичных препаратов (NG)

Комментарий

В силу структурно-функциональных особенностей почки чрезвычайно чувствительны к действию экзогенных токсинов, в том числе, нефротоксичных лекарственных препаратов.

Подверженность почки к токсическим воздействиям определяется:

- высокой интенсивностью почечного кровотока
- способностью токсинов вмешиваться в нейрогуморальную регуляцию почечной гемодинамики
- большой площадью эндотелия сосудов почек
- высокой интенсивностью метаболизма в почках
- наличием большого количества ферментов в почечной ткани
- способностью к биотрансформации токсинов при прохождении через почку
- наличием интенсивного транслюбулярного транспорта
- накоплением токсинов в интерстиции
- концентрированием мочи
- участием почки в процессах ацидификации мочи

Лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с преимущественным вовлечением разных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (табл. 4.5). Одной из важнейших причин лекарственного ОПП является развитие *токсического тубулярного некроза (ТТН)*, который возникает в результате прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков. Другие аспекты побочных эффектов фармакопрепаратов, касающиеся нарушений внутрипочечной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления интерстиция и клубочков, развития тромботической микроангиопатии, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, тоже могут стать причиной ОПП лекарственной этиологии (см. табл. 4.5) [Добронравов В.А., 2015].

Таблица. Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии [Добронравов В.А., 2015]

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатина, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет, ингибиторы кальцинейрина
Повреждение эндотелия микрососудов, развитие ТМА	Ингибиторы кальцинейрина, кокаин, митомицин С, хинин, тиклопидин, клопидогрель, конъюгированные эстрогены, блокаторы VEGF
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции <i>a. afferens</i>	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации <i>a. efferens</i>	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Этиленгликоль, сульфонамиды, триамтерен, ацикловир, метатрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально — любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, НПВП, блокаторы VEGF
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кокаин, героин, кетамин, бензодиазепины, дифенингидамин, трициклические антидепрессанты

В профилактике лекарственного ОПП необходимо учитывать ряд моментов:

- перед назначением потенциально нефротоксичного препарата, особенно у пациентов с факторами риска ОПП, необходимо оценить функциональное состояние почек (Scr и pСКФ),
- оценить целесообразность назначения препарата с учетом почечных рисков и продумать возможность использования альтернативных лекарственных средств или методов лечения
- скорректировать дозу, частоту введения или длительность назначения лекарственного средства в зависимости от функционального состояния почек или других неблагоприятных обстоятельств, например, пожилого возраста или сахарного диабета (конкретные указания обычно содержатся в инструкциях к препарату),
- обеспечить дополнительные профилактические мероприятия, например, необходимый уровень гидратации,
- предусмотреть мониторинг состояния почек во время лечения (объем мочи, Scr, протеинурия, осадок мочи и др. в зависимости от вида препарата),
- при появлении ранних признаков почечного повреждения немедленно отменить препарат и провести соответствующую терапию, например, введение антидотов, если они существуют,
- следует иметь в виду целесообразность или необходимость ургентного проведения ЗПТ с целью быстрого удаления из циркуляции диализируемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП (см. **Рекомендацию 4.2.11.1.2).**

Важным профилактическим моментом является временная отмена или замена на альтернативные постоянно получаемых пациентом потенциально нефротоксичных препаратов (например, средства блокирующие PАС – см. Рекомендацию 4.2.3) перед выполнением процедур, способных спровоцировать ОПП (хирургические вмешательства, рентгеноконтрастные процедуры и др.). Такая замена или отмена производится в срок до вмешательства, определяемый фармакокинетикой конкретного препарата, но, как правило, не позже, чем за 48 ч до процедуры.

Рекомендация 4.2.3

При высоком риске развития или уже развившейся ОПП следует временно отменить средства, блокирующие компоненты РАС (ИАПФ, БРА) (2С)

Комментарий

KDIGO в своих рекомендациях не смогло однозначно высказаться, о роли приема иАПФ или БРА, как факторов риска ОПП и, соответственно, в необходимости отмены этих препаратов перед выполнением процедур (в частности, введении рентгеновских контрастов), способных спровоцировать данное состояние [KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012]. Однако, сведения, на которые опирались эксперты KDIGO, были ограничены в основном 2009 г. С того времени получено ряд новых данных по этой проблеме. В целом, сведения о роли приема средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему в развитии ОПП остаются конфликтными [Patel К. и соавт., 2011; Tagawa М. и соавт., 2015]. Тем не менее, было показано, что у лиц, принимавших и продолжавших принимать иАПФ или БРА в период провоцирующей процедуры, частота развития ОПП достоверно выше, а исходы хуже, чем у не принимавших эти препараты или прекративших прием данных лекарств [Umruddin Z. и соавт., 2012; Baineу K.R. и соавт., 2015]. При этом, возможно, БРА являются более опасными, чем иАПФ [Peng F и соавт., 2015]. Поэтому есть основания полагать, что до окончательного решения данного вопроса правильнее временно отменить иАПФ или БРА при угрозе развития или при уже развившейся ОПП. В случае необходимости в качестве альтернативы могут быть назначены другие средства, например, блокаторы кальциевых каналов.

Рекомендация 4.2.4

Терапия ОПП должна включать нутриционную поддержку с обеспечением суточного потребления белка в пределах 0,8-1,2 г/кг массы тела (2С) и энергии не ниже 20-30 ккал/кг массы тела (2С)

Рекомендация 4.2.4.1.

У пациентов с ОПП рекомендуется осуществлять преимущественно энтеральное питание и прибегать к парентеральному лишь по мере необходимости. (2С)

Комментарий

Развитие ОПП часто сопровождается формированием белково-энергетической недостаточности, значимо увеличивающей показатели смертности [Fouque D. И соавт 2008]. Однако, оптимальная потребность в белках у больных с ОПП не установлена. Избыточное поступление белка при ОПП может способствовать усугублению метаболического ацидоза и азотемии и, таким образом привести к необходимости проведения ЗПТ или потребовать увеличения дозы диализа. Таким образом, потребление белка более 2 г/кг/сут и менее 0,8 г/кг/сут нецелесообразно. Рекомендуется назначать 0,8-1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП без признаков гиперкатаболизма и/или не нуждающимся в ЗПТ; 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ. Нормализованная скорость катаболизма белков у пациентов с ОПП, получающих продленную ЗПТ составляет 1,4-1,8 г/кг/сут. [Fiaccadori E. и соавт. 2013]. Поэтому больным, получающим продленную ЗПТ или при наличии признаков гиперкатаболизма рекомендуется увеличить количество белка до 1,7 г/кг/сут.

ОПП сопровождается развитием периферической инсулинорезистентности и активацией глюконеогенеза в печени, главным образом, за счет аминокислот, получаемых при распаде белков [Basi S. и соавт, 2010]. . Одновременно с этим могут наблюдаться снижение клиренса экзогенных липидов и гипертриглицеридемия за счет угнетения липолиза [Yang RL. И соавт. 2014]

Поступление энергии должно обеспечиваться за счет углеводов из расчета 3-5 (максимум 7) г/кг массы тела, и жиров в количестве 0,8-1,0 г/кг массы тела.

Энтеральное питание при ОПП может быть затруднено из-за явлений пареза кишечника или развития синдрома мальабсорбции вследствие отека слизистой оболочки кишечника [Casaer MP. и соавт., 2008; Scheinkestel CD. и соавт., 2003]. Следует учитывать также влияние лекарственной терапии (седативные, опиаты, катехоламины и др.), дизэлектролитемию, коморбидность. Естественный путь поступления пищи является физиологическим стимулом перистальтики, что снижает вероятность транслокации бактерий и эндотоксинов из просвета кишечника. Благодаря этому снижается возможность развития эрозивных изменений и кровотечений из желудочно-кишечного тракта [Wu PC. Т соавт. 2015]. Начинать рекомендуется при помощи техники сипинга, используя жидкие, готовые к употреблению смеси.

Рекомендация 4.2.5

Применение петлевых диуретиков при ОПП с олигурией/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным при наличии признаков гиперволемии; в остальных случаях от применения диуретиков следует воздержаться (2B).

Рекомендация 4.2.5.1

Парентеральное (внутривенное) введение фуросемида предпочтительно; при резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику эскалации доз препарата, однако его применение в дозах более 400 мг/сут не оправдано (2C).

Комментарий

Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при постренальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии усугубит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбэмболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипопротеинемию, низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. При ОПП фуросемид не снижает необходимости в ЗПТ (относительный риск 1,02, 95% CI 0,9-1,16, p = 0,73), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95% CI 0,93-1,34, p = 0,23) при его назначении с профилактической или лечебной целью пациентам с риском или уже возникшей ОПП, соответственно [Но К.М. и соавт. 2010]. Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 его следует использовать только при наличии гиперволемии [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012]. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/кг/час с постепенным увеличением максимально до 20 мг/кг/час. Применение маннитола в раннем периоде ОПП, преимущественно, ограничено рабдомиолизом.

Рекомендация 4.2.6

Для лечения и профилактики преренального и контраст-индуцированного ОПП, ОПП при рабдомиолизе и ОПП в периоперационном периоде рекомендуется проводить коррекцию (увеличение) внутрисосудистого объема жидкости применением 0,9% раствора хлорида натрия (2B).

Комментарий

Основным механизмом развития преренального ОПП является гипоперфузия почек, обусловленная гиповолемией либо снижением сократительной способности миокарда. Наиболее частым вариантом является именно гиповолемия, для устранения которой рекомендуется начинать лечение с введения кристаллоидов. Минимальная суммарная суточная потребность в жидкости составляет в среднем 30 мл/кг/сут. Для лиц пожилого возраста, страдающих СН III-IV функциональных классов или имеющих СКФ <60 мл/мин не следует превышать дозу 25 мл/кг/сут. Для пациентов с ожирением объемы рассчитывают на идеальную массу тела. К недостаткам изотонических кристаллоидов следует отнести то, что они дают небольшой прирост ОЦП – примерно 20% от введенного объема даже при нормальной сосудистой проницаемости [Chowdhury A.H. и соавт., 2012; 256 Lobo D.N. и соавт., 2010]. Изотонический раствор хлорида натрия в расчете на 1 л содержит 154 ммоль натрия и 154 ммоль хлора, имеет рН 5,7 и осмолярность 308 мОсм/кг H₂O. Следовательно, он гипертоничен по отношению к плазме крови и имеет слабокислую реакцию, что следует учитывать, особенно при введении больших его объемов.

При отсутствии эффекта от введения кристаллоидов возможно применение растворов гидроксиэтилкрахмала. При этом доза раствора гидроксиэтилкрахмала не должна превышать 500 мл/сут. [Wiedermann C.J., 2008]. Непосредственными показаниями для введения плазмы является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или геморрагический шок, для раствора альбумина – концентрация альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л [Ertmer C. и соавт., 2009].

Рекомендация 4.2.6.1

Оценку эффективности коррекции внутрисосудистого объема жидкости следует проводить с учетом динамической оценки клинического состояния больного (стабилизация центральной гемодинамики, уменьшение признаков гиповолемии) и под контролем параметров состояния центрального венозного кровотока (центрального венозного давления, диаметра нижней полой вены и др.) (NG).

Комментарий.

Не позднее 60 минут от начала введения экспандеров необходимо оценить динамику состояния больного. Об эффективности проводимого лечения свидетельствуют:

- снижение времени заполнения капилляров
- увеличение центрального венозного давления
- увеличение артериального давления
- появление (увеличение) диуреза
- снижение частоты сокращения желудочков (при тахикардии).

При отсутствии эффекта от введения экспандеров (например, при септическом шоке), к инфузионной программе присоединяют вазопрессоры. Длительность их применения не должна превышать 48 часов. При этом больной должен быть подключен к кардиомонитору для своевременного выявления острых нарушений сердечного ритма.

Рекомендация 4.2.6.2

При необходимости выполнении рентгеноконтрастных исследований у пациентов с наличием факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний следует проводить профилактику ОПП путем использования низко- и изоосмолярных контрастов, минимизации объема вводимого йодсодержащего рентгеноконтрастного агента, инфузий изотонических растворов хлорида или бикарбоната натрия (1A), назначения умеренных доз N-ацетил цистеина (2C) и предупреждать развитие анафилактических реакций (2B)

Комментарий

В настоящее время нет сомнений в том, что профилактика КИ-ОПП в группах пациентов с наличием факторов риска может существенно снизить частоту его развития. Оптимальным считается применение инфузий изотонических растворов кристаллоидов (хлорида или бикарбоната натрия) до и после рентгеноконтрастной процедуры. Убедительных доказательств преимуществ одной соли перед другой не имеется [KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012]. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики: 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры. Для профилактики КИ-ОПП KDIGO считает возможным, также, применение умеренных доз N-ацетил цистеина, хотя в доступной литературе данные по этому вопросу более, чем противоречивы (для справки см. Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. [2015]). Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение *per os* 600 мг×2 р. за сутки до выполнения и впервые сутки после введения РКС. В/в назначение АЦЦ в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям [Каюков И.Г., Смирнов А.В., 2009].

Для уменьшения риска развития анафилактикоидных реакций следует применять премедикацию (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, адреномиметики и др.).

В частности, существует следующая схема:

- За 12 часов до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолонa *per os*
 - За 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолонa и 300 мг циметидина или 150 мг ранитидина *per os*
 - Непосредственно перед процедурой ввести внутривенно 50 мг дифенгидрамина (димедрол, бенадрил). В качестве альтернативы может использоваться пероральное назначение дифенгидрамина в той же дозе за 2 ч до исследования
- Другой подход заключается в том, что непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту в/в болюсом вводятся [Каюков И.Г., Смирнов А.В., 2009].:

- Преднизолон 30-60 мг (или эквивалентная доза любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов)
- 20-40 мг хлоропирамина (супрастин) - 1,0-2,0 мл
- Или 2 мг клемастина (тавегил) - 2,0 мл.
- 10 мл 10% р-ра глюконата кальция

Важное место в профилактике КИ-ОПП, также, занимают использование современных низко- или изоосмолярных контрастов (убедительных доказательств преимуществ одних перед другими не существует) и минимизация дозы рентгеноконтрастного агента.

Следует также иметь в виду, что [KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012]:

- только пероральная гидратация недостаточна для адекватной профилактики КИ-ОПП (необходимо прибегать к в/в инфузиям кристаллоидов, как указано выше),
- эффективность метилксантинов (теофиллина), фенолдопама, аскорбиновой кислоты, как средств предотвращения КИ-ОПП, не доказана, поэтому от применения этих препаратов в целях профилактики данного состояния следует воздерживаться,
- диуретики, особенно петлевые, не только не снижают, а, скорее, даже увеличивают риск развития КИ-ОПП, поэтому не могут рассматриваться в качестве профилактических средств,
- эффективность применения эфферентных методов (гемодиализ, гемофильтрация) в перипроцедурном периоде (до или после введения рентгеновского контраста), например, для элиминации препарата, не доказана, поэтому прибегать к ним не следует (это не означает, что не следует проводить диализ пациентам с наличием показаний при ОПП вследствие введения РКС).

Рекомендация 4.2.7

Больным с постренальной ОПП показана срочная консультация уролога с решением вопроса о способе устранения мочевой обструкции; вмешательство, направленное на восстановление пассажа мочи должно быть выполнено как можно раньше, но не позднее 12 часов от момента установления диагноза (NG).

Комментарий

Особенностью реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей является быстрое развитие воспаления и фибропластических процессов. В течение нескольких часов после экспериментальной окклюзии мочеточника, в пораженной почке происходят изменения гидростатических сил и развитие окислительного стресса. Увеличение давления мочи в канальцах многократно увеличивает экспрессию TGF- β 1, развивается апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные NF каппа -В. Быстро развивается накопление внеклеточного матрикса, причем последнее обусловлено увеличением синтеза коллагена и фибронектина (преимущественно активированными фибробластами или миофибробластами) в сочетании с пониженной деградацией матрикса. В течение нескольких последующих дней просвет канальцев расширяется с развитием тубулярной атрофии, прогрессирующего интерстициального фиброз, гибель нефронов с необратимыми нарушениями функции почки. Для клинической практики небезынтересны экспериментальные данные об обратимости описанных изменений. Показано, что даже кратковременная, 72-часовая мочевая обструкция приводит к резидуальному функциональному дефекту почки, за счет частичной потери нефронов. Основная задача лечения постренальной ОПП - как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи для того, чтобы избежать необратимой потери паренхимы почек. Поэтому выжидательную тактику при мочевой обструкции нельзя считать приемлемой. Кроме того, своевременное устранение обструкции является органопротективной стратегией, а кроме того, позволяет предотвратить развитие системных осложнений дисфункции почек.

Рекомендация 4.2.8

Лечение ренального ОПП, возникшего в результате поражения клубочков, микрососудов почки и воспаления интерстиция, следует проводить в условиях нефрологического отделения на основе принципов доказательной медицины и в соответствии с существующими принципами и клиническими рекомендациями (NG).

Комментарий

Развитие ОПП возможно при любых формах гломерулярного поражения, которые подразделяются на «гломерулопатии» и «гломерулонефриты» (ГН). В первом случае, несмотря на наличие клинических признаков, указывающих на поражение клубочков (протеинурию, прогрессирующую дисфункцию) при морфологическом анализе воспалительная реакция в гломерулах не определяется. К типичным примерам *гломерулопатий* относятся: мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз. При этих заболеваниях клинически можно наблюдать отдельные случаи развития преренального ОПП, которые, главным образом, связаны с относительной гиповолемией из-за быстрого перераспределения внеклеточной жидкости при нефротическом синдроме. В отдельных случаях может формироваться типичная картина ИТН.

Термин "гломерулонефрит" обозначает группу заболеваний клубочка, при которых клубочки содержат воспалительные клетки, а именно: тканевые макрофаги, лимфоциты, а также

полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ). Клинически вариант ОПП, который развивается на фоне острого или активнотекущего первично хронического гломерулярного воспаления часто обозначают как «острый нефритический синдром». Клинические и экспериментальные данные указывают на то, что при воспалительных поражениях клубочка острая дисфункция органа развивается, в основном в ответ на инфильтрацию ПМЯЛ, а соответствующие лечебные воздействия приводят к восстановлению работоспособности органа. Проникновение лейкоцитов в структуры клубочка развивается в результате хемоаттрактантных стимулов, в основном, С5а компонента комплемента и лейкотриенов В4. Последние, в свою очередь, высвобождаются после образования комплекса антиген-антитело и первой волны ПМЯЛ, проникающих в гломерулы. Помимо нейтрофильной реакции, степень и скорость снижения СКФ при гломерулярном ОПП определяется выраженностью активации резидентных клеток клубочка, тромбоцитов, повреждения эндотелия, сужением просвета капилляров клубочка, нарушением целостности гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в результате ее очаговых некрозов.

Классическим примером развития ОПП (острого нефритического синдрома) является *острый постстрептококковый ГН*. Причины развития ОПП при остром иммунокомплексном поражении клубочка на фоне постстрептококкового гломерулонефрита являются, скорее, пролиферативные реакции со стороны мезангия, которые приводят к резкому увеличению клеточности клубочка и сдавлению (коллапсу) капиллярных петель. Этому способствует также воспалительный отек мезангиального матрикса на фоне умеренной нейтрофильной инфильтрации гломерул. Аналогичные изменения характерны и для других вариантов пролиферативных иммунокомплексных ГН (IgA-нефропатия, МПГН, люпус-нефрит 4 класса), хотя выраженность угрожающих повреждений капиллярной стенки может быть существенно больше, а прогноз обратного развития ОПП хуже, особенно при формировании «полулуний». «Полулуния» являются признаком крайней степени выраженности воспаления клубочка. ГН, протекающие с образованием «полулуний», представляют собой особый случай развития ОПП на фоне повреждения клубочков. Патофизиологически такие формы ГН характеризуются острым снижением функции почек за счет развития очаговых некрозов стенки капилляров клубочка, утечкой ультрафильтрата в пространство капсулы Боумена с последующим нарушением гидростатического давления в капиллярной сети. Другими факторами являются сокращение фильтрационной поверхности за счет механического сдавления капилляров извне клеточным инфильтратом, образующимся на висцеральной поверхности капсулы клубочка и распространяющимся в сторону капиллярных петель. Развитие этой, наиболее тяжелой, формы воспаления стенки капилляров клубочка, опосредованное макрофагами и нейтрофилами, возможно при ряде первичных и вторичных заболеваний клубочка. За исключением редких идиопатических вариантов, они подразделяются на 3 основные группы. Помимо первичных и вторичных иммунокомплексных гломерулонефритов (постинфекционные (постстрептококковый) гломерулонефрит, IgA-нефропатия, МПГН, люпус-нефрит 3-4 класса), некротизирующие изменения стенки капилляров могут быть опосредованы образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител и антител к ГБМ.

Типичным примером развития ОПП на фоне окклюзии просвета капилляров клубочка является тромботическая микроангиопатия (ТМА), хотя аспекты патогенеза этого состояния могут выходить за рамки почечных клубочков. ТМА – поражение мелких сосудов (капилляров/артериол) в результате системной или внутрпочечной агрегации тромбоцитов, без предшествующего воспаления сосудов, протекающее с тромбоцитопенией и механическим повреждением эритроцитов. Инициальным моментом в развитии любых вариантов ТМА является повреждение эндотелия вызванных экзо- и эндотоксинами, иммунными комплексами и антителами, а также

лекарствами. Образование тромбоцитарных тромбов происходит параллельно с десквамацией эндотелия и может приводить к мультиорганному повреждению. Механизмы ОПП и снижения СКФ при ТМА связаны с 1) прямым повреждением стенки микрососудов почки, включая базальную мембрану и эндотелий; 2) повреждением, возникающим в результате тромботической окклюзии приносящих сосудов, снижения кровотока и ишемии, касающейся главным образом тубулярного эпителия и структур клубочка.

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) представляет собой иммуноопосредованную реакцию гиперчувствительности на внешние или внутренние антигены. Основными причинами развития ОИН являются инфекции, аллергические реакции на лекарства/ксенобиотики и почечные проявления системных аутоиммунных процессов. Большинство вариантов ОИН связано с экстраренальными антигенами, которые чаще всего являются инфекционными агентами или лекарствами.

С современных позиций необходимость предоставления специализированной нефрологической помощи таким пациентам определяется: 1) сложностью диагностики и диффдиагностики описываемых состояний, как правило, требующих морфологических и молекулярных исследований; 2) сложностью терапии, направленной на основные механизмы патогенеза, зачастую включающей системную иммуносупрессию, плазмаобмены, «таргетное» лечение. Исключения могут быть представлены случаями развития ОПП на фоне системных инфекций, требующих эпидемиологического контроля, специализированной диагностики и лечения в условиях инфекционного стационара.

Рекомендация 4.2.8.1

При подозрении или выявлении ОПП, связанного с действием токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, следует осуществить консультацию специалиста в области токсикологии для определения способа детоксикации, включая экстракорпоральные методы (NG).

Рекомендация 4.2.9

Агонисты допаминергических рецепторов (дозы допамина менее 3 мкг/кг/мин (1А), фенолдопам (2С), предсердный натрийуретический пептид (2С), рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 (1В) не обладают нефропротективными свойствами, поэтому их применение в группах высокого риска с целью профилактики ОПП не оправдано.

Комментарий

Применение «почечных» доз допамина в РКИ не подтвердило их ренопротективный эффект, описанный в эксперименте на животных. Кроме того, даже низкие дозы допамина способны провоцировать нарушения сердечного ритма, особенно при часто встречающемся при ОПП дизэлектролитемии и метаболическом ацидозе [Friedrich J.O. и соавт, 2005].

Не получено убедительных доказательств успешного профилактического применения при ОПП фенолдопама (селективного агониста постсинаптических допаминергических рецепторов) [Cogliati A.A. и соавт, 2007], предсердного натрийуретического пептида [Sward K. И соавт. 2004], рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста-1 [Hirschberg R. и соавт., 1999].

Рекомендация 4.2.10

Возникновение потенциально жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек – гиперволемии/гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния является показанием для срочного начала лечебно-

профилактических мероприятий, которые включают консервативную терапию, в соответствии с существующими подходами и принципами доказательной медицины и ЗПТ (1А).

Комментарий

Гиперволемиа, тяжелая уремиическая интоксикация, дизэлектролитемия (включая как высокий, так и низкий уровень основных электролитов в сыворотке крови) и метаболический ацидоз могут развиваться как при олигурическом, так и при неолигурическом ОПП. С целью ранней диагностики этих состояний рекомендуется мониторинг волемиического статуса, ионограммы, кислотно-основного состояния крови. При изменении показателей, требующих их определения более 1 раза в сутки и/или выраженных проявлениях ОПП (гиперазотемия, снижение уровня сознания, перикардит, угроза отека легких) необходимо проводить наблюдение больного в условиях отделения интенсивной терапии.

Симптоматическое лечение дизэлектролитемии и метаболического ацидоза рекомендуется проводить в соответствии с существующими подходами. Алгоритм терапевтических действий складывается из ряда последовательных мероприятий. В первую очередь рекомендуется установить и по возможности устранить все возможные причины дизэлектролитемии помимо собственно ОПП. Наиболее частым вариантом дизэлектролитемии является гиперкалиемиа, основные причины которой приведены в табл. 4.6., 4.7.)

Таблица 4.6. Основные причины гиперкалиемии

Избыточное алиментарное потребление калия
Парентеральное питание
Инфузии крови со сроком хранения более 7 суток
Повреждение тканей (ожоги, политравма, рабдомиолиз, гемолиз, синдром лизиса опухоли)
Гиперкатаболизм белков
Инсулинорезистентность
Метаболический ацидоз
Медикаменты (табл)

Таблица 4.7. Медикаменты, способствующие развитию гиперкалиемии

Препарат	Комментарий
Амилорид и триамтерен	Уменьшает экскрецию калия,
Аминокислоты*	Лизин, аргинин и ε-аминокапроновая кислота проникают в клетки в обмен на калий
Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину	Снижают экскрецию калия за счет угнетения синтеза альдостерона
Азоловые противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и миконазол)	Подавляют синтез стероидов в надпочечниках, что может приводить к дефициту альдостерона
β-блокаторы	Снижают активность Na-K-АТФазы; препятствуют действию β-агонистов
Циклоспорин	Угнетает выработку ренина, приводя к снижению синтеза

	альдостерона и уменьшению секреции калия в собирательных канальцах почек
Дигоксин	Снижает активность Na-K-АТФазы
Эплеренон	Блокирует связывание альдостерона с рецепторами минералокортикостероидов
Этинил эстрадиола/ дроспиренон	Аналог спиронолактона
Маннитол	Вызывает повышение осмотического давления крови
Инфузия глюкозы или дефицит инсулина	Гипертоничность плазмы крови, обусловленная гипергликемией в результате инфузии глюкозы, может способствовать выходу калия из клеток, приводя к гиперкалиемии. Гиперкалиемия может развиваться как при постоянной инфузии, так и при болюсном введении гипертонического раствора глюкозы.
Гепарин и его производные	Может вызывать гиперкалиемию у больных со сниженной функцией почек; подавляет синтез альдостерона
Растительные препараты, действие которых подобно наперстянке	Молочай, ландыш, сибирский женьшень, боярышник или лекарства из кожи лягушки (Буфо, Чансу, Сенсо). Перечисленные медикаменты угнетают активность Na-K-АТФазы, в результате чего повышается внеклеточное содержание калия
НПВП	НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ угнетают синтез простагландинов, что приводит к снижению кровотока по афферентным артериолам, угнетая синтез альдостерона вторично по отношению к снижению секреции ренина)
Пищевые и растительные добавки	Некоторые растения содержат большое количество калия (например, люцерна, одуванчик, хвощ, крапива)
Эритромаassa	При хранении более 7 суток происходит лизис эритроцитов
Калиевая соль пенициллина	Может обуславливать гиперкалиемию у пациентов с нарушением функции почек
Калиевые добавки или заменители соли	К основным пищевым источникам калия относят бананы, виноград, изюм, дыню и цитрусовые
Спиронолактон	Подавляет связывание альдостерона с рецепторами почечных канальцев
Сукцинилхолин	Связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, количество которых в поврежденных скелетных мышцах (например, при травме или ожогах) повышено
Такролимус	Угнетает выработку ренина, приводя к снижению синтеза альдостерона и уменьшению секреции калия в собирательных канальцах почек
Триметоприм и пентамидин	Угнетает секрецию калия в собирательных канальцах почек

Основными неблагоприятными эффектами метаболического ацидоза являются:

- Снижение сократительной способности миокарда

- Нарушения сердечного ритма
- Нарушения ритма дыхания
- Резистентность к сосудосуживающему действию катехоламинов с развитием артериальной гипотензии

Для коррекции метаболического ацидоза можно использовать 3,66 % раствор трометамола или 4 % раствор бикарбоната натрия. Рекомендуется начинать с введения 100 мл 4 % раствора бикарбоната натрия в течение 40–60 мин, затем вновь определить показатели КОС. Как правило, указанной дозы препарата бывает достаточно для поддержания рН выше 7,2. Стремиться к быстрой полной нормализации метаболического ацидоза не следует, так как это может привести к гипернатриемии.

Применяемый при гипернатриемии и метаболическом ацидозе трометамол при олигурической ОПП использовать не следует. Это связано с тем, что препарат выводится с мочой и его ретенция сопровождается увеличением осмолярности крови и опасна в плане развития отека легких и гиперкалиемии.

Рекомендация 4.2.11

ЗПТ должна быть применена в качестве основного способа симптоматического лечения ОПП 3 стадии для ликвидации жизнеугрожающих осложнений (гипергидратации, уремии, дизэлектролитемии и метаболического ацидоза), рефрактерных к проводимой консервативной терапии (1А).

Рекомендация 4.2.11.1

ЗПТ у пациентов с ОПП следует начинать urgently при наличии следующих абсолютных показаний:

- жизнеугрожающей и рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации;
- гиперкалиемии ($>6,5$ ммоль/л);
- любых проявлениях уремической интоксикации;
- тяжелом метаболическом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) (1А)

Рекомендация 4.2.11.1.1

Ургентное проведение ЗПТ вне абсолютных показаний (см. Рекомендацию 4.2.11.1) оправданно только целью быстрого удаления из циркуляции диализируемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.11.2

У пациентов с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений/симптомов дисфункции почек (гиперкалиемии, выраженного ацидоза, перегрузки жидкостью или уремии) с целью их вторичной профилактики (2В).

Комментарий

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа, инфекцией и антикоагулянтной терапией. Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает (но не ограничивается этим) при ОПП III стадии. Показания для начала ЗПТ можно (с некоторой долей условности и вследствие

органиченности данных исследований) разделить на абсолютные и относительные (табл. 4.8.). Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом. Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующих решения вопроса о проведении ЗПТ, являются следующие:

- 1) Выявление ОПП в стадии уже развившихся жизнеугрожающих осложнений, которые являются абсолютными показаниями к срочному началу ЗПТ;
- 2) Прогрессирующее снижение функции почек у пациента с ранее выявленной ОПП и находящегося под динамическим наблюдением.

В последнем случае оптимальное время начала ЗПТ не определено, однако очевидно, что в таких случаях ЗПТ нужно начинать заранее, до развития критических осложнений ОПП (абсолютных показаний), представляющих угрозу жизни [Thakar C.V. и соавт. 2013]. Представлены ограниченные данные о том, что начало ЗПТ при уровне мочевины 21-27 ммоль/л связано со снижением смертности в сравнении с более высокими уровнями > 37 ммоль/л.

Таблица 4.8. Абсолютные и относительные показания для начала ЗПТ при ОПП.

Показатель	Характеристика	Абсолютное/ Относительное
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия > 6,5 ммоль/л или >6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютное
	Диснатриемия	Относительное
	Гипермагниемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH>7,1	Относительное
	pH<7,1	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Гиперволемиа	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

Интермиттирующий гемодиализ может быть использован при острых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, хинином и рядом других токсических веществ (табл. 4.9)

Возможность удаления какого-либо вещества через полупроницаемую диализную мембрану зависит от его физикохимических и токсикологических свойств.

Вещество должно:

- Быть относительно низкомолекулярным (размер молекулы не более 8 нм).
- Водорастворимым и находиться в плазме в свободном, не связанном с белками состоянии, или эта связь должна быть легко обратима, т.е. при уменьшении концентрации вещества в крови во время диализа она должна непрерывно восполняться за счёт освобождения от связи с белком.
- Циркулировать в крови не менее 6-8 ч (время, достаточное для подключения аппарата «искусственная почка» и прохождения через диализатор нескольких ОЦК).
- Иметь прямую зависимость между концентрацией в крови и клиническими проявлениями интоксикации.

Таблица 4.9. Вещества, удаляемые во время гемодиализа при острых отравлениях

Азатиоприн, аллопуринол, амикацин, аминофиллин, ампициллин, анальгетики, атенолол, ацетаминофен, ацетон, бацитрацин, бромиды, ванкомицин. гентамицин, дигоксин, изопропранолол, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, йодиды, калий, камфора канамицин, карбенициллин, колхицин, литий, маннитол, метанол, метилдопа, метилпреднизолон, мышьяк, неомицин, паральдегид, паракват,	пенициллин, пропранолол,салицилаты, свинец, спирты, стрептомицин, стрихнин, сульфонамиды, теofilлин, тетрациклин, тобрамицин, хлоралгидрат, химиотерапевтические средства, хинин, хлориды, хлороквин, фенobarбитал, флуорид, фолиевая кислота, фосфаты, 5-фторурацил, цефамандол, циклосерин, эрготамин, этиленгликоль.
--	---

Рекомендация 4.2.12

Для лечения и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ОПП может быть использован любой доступный в данном лечебном учреждении метод ЗПТ (NG).

Рекомендация 4.2.12.1

Предпочтительными методами ЗПТ следует считать интермиттирующий гемодиализ и вено-венозную гемодиофльтрацию, применение которых одинаково эффективно у больных ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.12.2

Интермиттирующий гемодиализ является процедурой выбора по медико-экономическим причинам (NG).

Рекомендация 4.2.12.3

Продленные процедуры или увеличение времени проведения интермиттирующей процедуры следует рассматривать как предпочтительные в случаях острого церебрального повреждения, фульминантной печеночной недостаточности и нестабильной гемодинамики (NG).

Комментарий

Очевидно, что в условиях ограниченных возможностей с целью предотвращения гибели пациента от осложнений ОПП, следует применять любой имеющийся в распоряжении метод ЗПТ.

Наиболее распространенными и зарекомендовавшими себя в клинической практике методами являются стандартный и продленные процедуры ЗПТ (ПЗПТ). Существующие данные не позволяют считать, что какая-либо из этих процедур имеет преимущество в терминах снижения летальности и скорости восстановления функции почек, а целесообразность применения интермиттирующего гемодиализа определяется экономикой.

Также нет убедительных данных о том, что интенсификация гемодиализа (увеличение КТ/V одиночной процедуры или увеличение частоты процедур) или интенсификация продленной процедуры (>20-25 мл/кг/час) приводит к улучшению клинических исходов ОПП, включая выживаемость.

Не представлено никаких доказательств того

В большинстве случаев при острой дисфункции почек требуется экстренно удалить избыток жидкости и некоторых ионов. Для этой цели достаточно проведения стандартного интермиттирующего ежедневного гемодиализа. В качестве временного доступа рекомендуется катетеризация одной из югулярных вен под контролем УЗИ. Первую пробную процедуру рекомендуется проводить не более 1,0-1,5 часов, если состояние больного не требует иного. В дальнейшем длительность процедур интермиттирующего гемодиализа постепенно увеличивают до 4,0-6,0 часов, а величину $KT/V > 1,2$. Достижение хотя бы одного из указанных показателей является поводом для перевода больного на три процедуры интермиттирующего гемодиализа в неделю.

Скорость потока диализата рекомендуется не ниже 500 мл/мин, температура диализирующего раствора 36-37°C. Скорость кровотока при доступе через центральный венозный катетер 250-350 мл/мин. При концентрации мочевины в сыворотке крови более 40 ммоль/л рекомендуется во избежание синдрома рикошета длительность процедуры и скорость кровотока уменьшить таким образом, чтобы получить URR около 40%. Обычно для этого выставляют скорость кровотока, равную трехкратной массе тела больного в килограммах для взрослых пациентов.

Недостаточная эффективность диализа может быть связана с рециркуляцией крови в катетере (чаще всего при бедренном доступе) вследствие низкого тока крови в вене. Нередко процедуру приходится прерывать из-за развития гипотензии. Кроме того, может быть увеличен объем секвестрации мочевины в мышцах за счет действия вазопрессоров, уменьшающих кровотоки в коже и мышечной ткани, где накапливается значительный объем мочевины. Сопутствующая инфузионная терапия снижает уровень мочевины за счет разведения крови и также может уменьшать эффективность диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на продленные или гибридные процедуры.

Продленные процедуры позволяют удалять вещества молекулярной массой более 10 кДа, более физиологичны в плане восстановления гомеостаза и волемического статуса, наиболее эффективны при нестабильной гемодинамике. Однако, они сокращают пропускную способность диализной аппаратуры, требуют больших доз антикоагулянтов, постоянного контроля со стороны медперсонала, имеют существенно более высокую стоимость. Рекомендуемая скорость замещения **20-25** мл/кг/час, однако следует учитывать, что на практике реальная скорость оказывается меньше назначенной (на 20-25%). Есть данные на небольших группах сравнения о том, что при одинаковой эффективности артериовенозной и веновенозной гемодиализации последняя при одинаковой эффективности имела меньшее число осложнений сосудистого доступа.

Перитонеальный диализ (ПД) также может использоваться при ОПП, однако РКИ по его применению отсутствуют. К преимуществам этого вида ЗПТ можно отнести простоту, доступность, отсутствие необходимости применения антикоагулянтов. Однако, перитонеальный диализ не лишен недостатков. К ним в первую очередь относят относительно невысокие клиренсы уремических токсинов, трудно регулирующую ультрафильтрацию, зависимость от объема брюшины, риск перитонита.

Количество обмениваемой жидкости выбирают индивидуально с учетом состояния внешнего дыхания, объема брюшной полости, а также типа перитонеального катетера. Начинают с введения 1,0-1,5 л раствора, при хорошей переносимости увеличивают объем вливаемого раствора до 2,0 л. Пациентам с большим объемом брюшной полости обменивают за цикл по 2,5-3 л раствора, Обмены производят каждый час. В процессе ПД, в брюшную полость вводят гепарин (500 ЕД на 1 л раствора), чтобы предупредить закупорку катетера сгустками фибрина. Введенный в брюшную полость гепарин не реабсорбируется и практически не увеличивает опасности кровотечения. Пациенты, находящиеся на ПД, и парентеральном питании, нуждаются в дополнительном введении аминокислот и белка.

Рекомендация 4.2.13

У больных с ОПП, требующих проведения ЗПТ, необходим дифференцированный подход к проведению антикоагулянтной терапии (NG)

Рекомендация 4.2.13.1

У больных с ОПП, требующих проведения ЗПТ, при решении вопроса о характере антикоагулянтной терапии не рекомендуется использовать шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, CRUSADE, ATRIA (NG).

Рекомендация 4.2.13.2

У пациентов с низким или средним риском кровотечения, нарушениями коагуляции, не получающих системные антикоагулянты при проведении интермиттирующей ЗПТ рекомендуется использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (1С).

Комментарий

Антикоагулянтная терапия необходима при ЗПТ для профилактики тромбирования диализатора (потеря крови в тромбированном диализаторе) и/или снижения проницаемости мембраны. Однако, эти положительные эффекты необходимо сопоставлять с риском кровотечений. При использовании нефракционированного гепарина дозу титруют до достижения целевого АЧТВ 60 сек. В качестве низкомолекулярного гепарина предпочтительно использовать эноксипарин в дозе 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу снижается до 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата 0,05 мг/кг/ч.

У пациентов с тромбоцитопенией, увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), обусловленными основным заболеванием (например, печеночной недостаточностью) или дилуционной коагулопатией, дополнительная антикоагулянтная терапия при ЗПТ не имеет преимуществ. [Bellomo R. и соавт. 2009; Palevsky PM и соавт. 2008].

Низкомолекулярный и нефракционированный гепарин одинаково безопасны в отношении риска кровотечения и эффективны в отношении тромбоза экстракорпорального контура [Lim W. и соавт., 2004]. Однако, применение низкомолекулярного гепарина более удобно (одна болюсная инъекция в начале интермиттирующего ГД) и низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также отдаленных побочных эффектов (дислипидемия, остеопороз, гиперальдостеронизм) [European Best Practice...].

Однако, необходимо помнить о том, что элиминация низкомолекулярных гепаринов осуществляется преимущественно почками. В связи с этим при ОПП возможна кумуляция препарата, что увеличивает риск кровотечения.

Поэтому дозы препаратов при интермиттирующем ГД следует подбирать индивидуально в зависимости от наличия/отсутствия нарушений коагуляции и/или риска кровотечений.

Рекомендация 4.2.13.3

При продленных процедурах ЗПТ рекомендуется использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) (2B).

Рекомендация 4.2.13. 4

При наличии противопоказаний для введения цитрата, рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин (2C).

Рекомендация 4.2.13.5

У пациентов с высоким риском кровотечения, не получающим системную антикоагулянтную терапию рекомендуется использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) (2C).

Комментарий

Антикоагулянтное действие цитрата натрия заключается в образовании комплекса с ионизированным кальцием и таким образом, прерывания коагуляционного каскада. Часть цитрата потребляется в экстракорпоральном контуре. Цитрат, попадающий в системную циркуляцию, быстро метаболизируется в печени, мышцах и почках с высвобождением кальция и образованием бикарбоната. Экстракорпоральные потери кальция необходимо компенсировать дополнительно инфузиями.

При проведении процедуры ЗПТ дозу цитрата титруют до достижения уровня ионизированного кальция после диализатора менее 1,2 мг/дл (0,3 ммоль/л).

Рекомендация 4.2.13.6

Рекомендуется избегать применения регионарной гепаринизации при проведении продленных процедур ЗПТ у пациентов с высоким риском кровотечения. (2C).

Рекомендация 4.2.14

Режимы и техника выполнения отдельной процедуры или серии процедур ЗПТ должны быть индивидуализированы и направлены на обеспечение необходимого контроля и ликвидации ведущих осложнений ОПП (NG).

Рекомендация 4.2.15

При необходимости длительного проведения интермиттирующего гемодиализа ЗПТ у больных с ОПП 3 стадии с персистирующим критическим снижением функции почек процедуры следует выполнять через день не реже 3 раз в неделю (1B).

Рекомендация 4.2.15.1

При проведении интермиттирующего ГД следует стремиться к достижению Kt/V за одну процедуру $\geq 1,2$ или $>3,9$ за неделю (1B); если по тем или иным причинам достижение такой дозы диализа невозможно, то следует увеличить частоту выполнения процедур (NG).

Рекомендация 4.2.15.2

При проведении продленных процедур целесообразно применять вено-венозную циркуляцию (1B), а удаляемый объем должен составлять 20-25 мл/кг массы/ в час (NG).

Рекомендация 4.2.16

ЗПТ следует продолжать до тех пор, пока не произойдет восстановление функций органа до уровня, обеспечивающего достаточное водовыделение, азотистый и электролитный баланс, поддержание КОС (NG).

Комментарий

В качестве ориентировочных критериев для принятия решения о прекращении процедур ЗПТ можно использовать следующие показатели:

- Диурез более 0,5 мл/кг/час при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и ЦВД не выше 15 мм водного ст
- Концентрация калия в сыворотке крови не выше 5,6 ммоль/л
- Отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия)
- Концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

Литература

- Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 30-79
- Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. Нефрология 2012; 16(1): 22–39
- Каюков ИГ, Смирнов АВ. Рентгеноконтрастная нефропатия. В: Мухин Н.А., ред. Нефрология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 688-704
- Смирнов АВ. Клиника и диагностика острого повреждения почек. В: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 80-206
- Смирнов АВ. Клинические синдромы острого повреждения почек. В: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 207-304
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
- Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 9-18
- Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contrib Nephrol* 2013;182:137-157

Bainey KR, Rahim S, Etherington K et al. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J* 2015;170(1):110-116.

Basi S, Pupim LB, Simmons EM, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F259–264

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212

Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638

Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmouder R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28 (5): 436–440

Bouman C , Kellum JA, Lamiere N, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002; National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266

Bucaloiu I.D., Kirchner H.L., Norfolk E.R. et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury, *Kidney Int* 2012; 81(5): 477–485

Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:479730. doi: 10.1155/2013/479730. Epub 2013 Mar 21

Casaer MP, Mesotten D, Schetz MR. Bench-to-bedside review: metabolism and nutrition. *Crit Care*. 2008;12(4):222

Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery*. 2012; 256 (1): 18-24

Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta—analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5): 442–448

Cogliati A.A., Vellutini R., Nardini A. et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 21: 847-85

Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(3): 288–291

Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 3365–3370

Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease. Elsevier Inc., 2011.

Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H. et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009; 23: 193–212

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 63-71

Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus*. 2010;3(1):1-7

Fiaccadori E., Regolisti G., Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(2):217-224

Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-398

Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 510-524

Fuiano G., Mazza G., Comi N. et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 448–457

Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5(2): 102–108

Giampietri C., Starace D., Petrongaro S., Filippini A., Ziparo E. Necroptosis: Molecular signalling and translational Implications. *Int J Cell Biol* 2014; 2014:490275

Gibney NI, Hoste E, Burdmann EA et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):876-880

Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 582

Hirschberg R1, Kopple J, Lipsett P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(6):2423-2432

Ho K.M., Power B.M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010; 65 (3): 283-293

Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, AngusDC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3): R73

Jones J, Holmen J, De Graauw J et al. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(3):402-408

Hsu CY, McCulloch CE, Fan D et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-212

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl.* 2012; Issue 1: 1–126

Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 2000;26:1824–1831

Lewington AJP, Jorge Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013; 84(3): 457–467

Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818

Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192–3206

Lobo D.N., Stanga Z., Aloysius M.M. et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Critical Care Medicine.* 2010; 38 (2): 464-470

Lopez-Gomez J.M., Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 674–681

Macedo E, Bouchard J, Soroko S.H. et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*. 2010;14(3): R82

Mammen C., Al Abbas A., Skippen P. et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 523–530

Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth* 2012;109(6):843-850

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31

Murugan R., Kellum J.A. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209 – 217

Noto A., Cibecchini F., Fanos V. et al. NGAL and metabolomics: the single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury. *Biomed Res Int* 2013; id 612032

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20

Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12: 90–93

Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, Tolwani AJ, Waikar SS, Weisbord SD. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):649-672

Peng F, Su J, Lin J, Niu W. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system-blocking agents on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a prospective study and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65(3):262-268.

Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al; NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol* 2011;77:1072–1083

Rivera F., Lopez-Gomez J.M., Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66(3): 898–904

Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo RJ. Cardiorenal syndrome. *Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539

Salvadori M., Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; 2(3): 56–76.

Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003;19(11-12):909-916

Shamir M.Y., Kaplan L., Marans R.S. et al. Urine flow is a novel hemodynamic monitoring tool for the detection of hypovolemia. *Anesth Analg* 2011; 112(3): 593–596

Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159(4):277-289

Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebocontrolled trial. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1310–1315

Tagawa M, Ogata A, Hamano T. Pre- and/or Intra-Operative Prescription of Diuretics, but Not Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Is Significantly Associated

with Acute Kidney Injury after Non-Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0132507. doi: 10.1371

Tesch G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(6): 609–616.

Thakar CV, Christianson A, Almenoff P et al. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients. *Int J Nephrol*. 2013; 2013: 827459

Umrudhin Z., Moe K., Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. *J Nephrol* 2012; 25(5): doi: 10.5301/jn.5000059.

Wiedermann C.J. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med*. 2008; 8: 1-8

Wu VC, Wu CH, Huang TM et al. Long-Term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol*; doi: 10.1681/ASN.2013060610, 6 February 2014

Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):844-861

Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009 20(3):672-679

Wu PC, Wu CJ, Lin CJ et al. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):353-362

Yang RL, Wang XT, Liu DW, Liu SB. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):240-251

Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;;9(1):12-20

Zhang Z., Lu B., Sheng X. et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3): 356–365