

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени акад. И.П. Павлова**

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ  
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

**Учебное пособие**

**Санкт-Петербург**

**2016**

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

ЭПР — эндоплазматический ретикулум  
ЭЦО — эффективный циркулирующий объем  
ЮВД — югулярное венозное давление  
ЮГА — юктагломерулярный аппарат  
АСТ — 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

## Введение

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

ОПП – понятие, вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно и повсеместно заменившее устаревший 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. 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 транзиторное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) ассоциируется с резким увеличением летальности, как в раннем, так и отдаленном периодах. При этом летальный исход далеко не всегда определяется «почечными» причинами [Chertow G.M. и соавт., 2005]. Следовательно, можно предполагать, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая не только к повреждениям собственно ткани почек, 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 [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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

ОПП является полиэтиологическим состоянием. Оно может вызываться внешними воздействиями, которые накладываются на здоровые или больные почки, или быть связанным с первичным повреждением другого органа.

При этом этиологическая и эпидемиологическая структура ОПП существенно различается 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 [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

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 ZengX. 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 опухоли	7735	21,0
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

По суммарным данным заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2880 случаев на миллион населения в год [Case J. и соавт., 2013]. Интегрированные результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью острым инфарктом миокарда [Piscinni P. и соавт., 2011].

Распространенность ОПП также достаточно высока. Если принять во внимание только случаи, потребовавшие проведения гемодиализа, то, по имеющимся оценкам, она составляет от 183 до 295 пациентов на миллион 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 миллион населения в год [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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	Samimaghani H.R. R. и соавт., 2011*
Сепсис	24,2-62,8 (RIFLE- RIFLE)	Bagshaw S.M. и 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. \* - анализировали пациентов, находящихся в ОРИТ [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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 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 10-15% пациентов (как детей, так и взрослых), которые изначально имели нормальную функцию почек и перенесли ОПП, после которого функция почек восстановилась до базальных значений, через 2,5 года формируется стойкая дисфункция почек на уровне ХБП С3 ст. [Jones J. и соавт., 2012; Mammen C. и соавт., 2012]. Этиологическая роль ОПП в развитии ХБП, очевидно, увеличивает и потребность в ЗПТ (табл.1.5).

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

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

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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

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

В патогенетическом плане ОПП следует рассматривать как результат действия ассоциации механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, проявляющееся, в первую очередь, нарушением процессов клубочковой фильтрации и экскреции.

Отдельную проблему представляют сроки появления дисфункции почек 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.

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.

В табл. 2.1. приведены критерии стратификации ОПП.

**Таблица 2.1. Критерии стратификации 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/ч за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за $\geq 12$ -24 часа
3	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало ЗПТ или у больных $< 18$ лет, снижение $pСКФ$ до $< 35$ мл/мин на $1,73$ м <sup>2</sup>	$< 0,3$ мл/кг/ч за $\geq 24$ часа или анурия в течение $\geq 12$ часов

Выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов – 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)	Высокая мышечная масса
Принадлежность к негроидной расе	Высокобелковая диета
Возраст >60 лет	Большая физическая нагрузка
Вегетарианская и малобелковая и диеты	Акромегалия
Анемия	Сахарный диабет
1 и 2 триместр беременности	Инфекции
Гипергидратация	Гипертиреоз
Гипотиреоз	Дегидратация
Тетрапарез, парапарез	Мышечная травма
Женский пол	Лучевая болезнь
Лекарства (например, ацетилцистеин, кортикостероиды)	Принадлежность к белой и азиатской расе
	Мужской пол
	Лекарства (например, циметидин, триметоприм)*

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 примерно вдвое (Mårtensson J. и соавт., 2012; Slocum J.L. и соавт., 2012). Кроме того, особенности кинетики креатинина в организме таковы, что рост его концентрации существенно (более, чем на сутки) запаздывает вслед за внезапным снижением СКФ. При этом, наиболее медленный рост *Scr* (во всяком случае, в относительном выражении) происходит у пациентов с исходно сниженной СКФ, что может создать проблемы в диагностике “ОПП на ХБП” или в 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/м<sup>2</sup>

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: приведены значения *Scr* только для лиц европеоидной расы.

Второй важнейший критерий диагностики и стратификации тяжести ОПП – *диурез*. При этом следует иметь в виду, что механизмы формирования окончательной величины объема мочи весьма различны и его *величина* - интегральная, но малоспецифичная характеристика функционального состояния почек, поскольку зависит от целого ряда экстраренальных и ренальных факторов [Murugan R., Kellum J.A. 2011]. появление олигурии (*выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела*) является несомненным признаком тяжелого повреждения почек [Bouman C. 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 мочи при ОПП могут быть сняты при использовании, т.н. «биомаркеров» ОПП.

Важно отметить, что ОПП является динамическим состоянием, выраженность его в процессе мониторинга может меняться. Поэтому для правильной стратификации тяжести ОПП во внимание должны приниматься значения любого критерия, который соответствует выбору наиболее выраженной стадии повреждения почек у конкретного пациента.

### РАЗДЕЛ III. Диагностика и дифференциальная диагностика острого повреждения почек

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

Фактор коррекции = [масса тела при поступлении, кг × 0,6 + Σ(ежедневный кумулятивный баланс жидкости, л)] / масса тела при поступлении, кг × 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 проблеме невысокой информативности критериев ОПП, основанных на величине объема мочи можно отчасти разрешить при мониторинге

почасового (сбор мочи в специальные градуированные мочеприемники) 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].

Применение биомаркеров повреждения ткани почек в диагностике ОПП, по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволяет оценивать формирование патологического процесса на более ранних стадиях его развития, а, следовательно, существенно улучшить результаты терапии.

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 ОПП.

<b>I. Топическая классификация</b>	
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
<b>II. Патофизиологическая классификация</b>	
1. Биомаркеры функции почек	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	иммуноглобулины, хемокины, компоненты

ответа	комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF- $\beta$ 1, CTGF, Big-Н3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза	аннексин-5
<b>III. Клиническая классификация</b>	
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.	
<b>IV. Рабочая классификация</b>	
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 ферменты	NAG, a-GST, p-GST, ГГТП, ЩФ

Примечание: NGAL – липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, KIM-1 – молекула почечного повреждения, L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты, GST – глутатион-S-трансфераза, NHE-3 – натрий-водородный обменник 3, TGF- $\beta$ 1 – фактор роста опухолей  $\beta$ 1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, NAG – N-ацетил-D-глюкозаминидаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза) [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

NGAL — наиболее изученный биомаркер ОПП. Первые клинические исследования были выполнены у пациентов после кардиохирургических вмешательств в педиатрической практике. 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 метаанализа, проведенного в 2009 г., куда было включено 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в восьми странах, сделаны выводы о возможности. Показана высокая чувствительность (95 %) и специфичность (95 %) использования уровня NGAL крови и мочи для ранней диагностики ОПП, а также предсказания необходимости проведения ЗПТ и относительного риска смерти.

В клинической практике следует иметь в виду ряд ограничений по возможности использования NGAL в диагностике ОПП. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при исходном наличии ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. (Вельков В.В., 2011). Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013). Последний факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП.

**L-FABP** - печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein), — это цитоплазматический белок с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны.

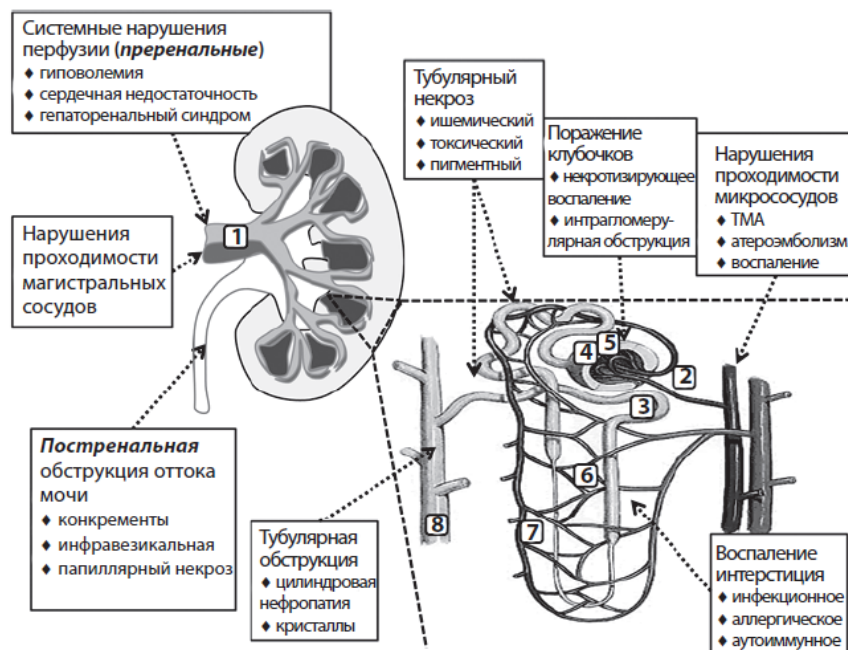
В организме человека данная молекула синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонком кишечнике. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении. Впервые это было продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных.

Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности. Исследование концентрации этого маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации (AUC 0,95, PPV 100 %, NPV 85 %) (Matsui K., Kamijo-Ikemoni A., Hara M. et al., 2011).

**Интерлейкин-18 (IL-18)** — провоспалительный цитокин, продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия. В экспериментальных исследованиях с использованием специфического ингибитора (антитела) данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов (Edelstein C.L., 2011). Впоследствии была выявлена повышенная экскреция IL-18 с мочой у мышей с ишемическим острым канальцевым некрозом, сочетающаяся с увеличением экспрессии цитокина в почечной ткани, что предопределило появление клинических исследований, направленных на выяснение возможной роли IL-18 в ранней диагностике ОПП у человека. Было установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств увеличение концентрации IL-18 в крови может служить надежным признаком раннего развития ОПП. В ряде исследований, выполненных у пациентов в блоке интенсивной терапии, также было доказано значение IL-18 в ранней диагностике ОПП (Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al., 2011). В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции IL-18 у пациентов с сепсисом (Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T. et al., 2010).

**Функциональные маркеры.** Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. 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 кровоток равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне (Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., 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.

**Панель биомаркеров.** Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, необходимость диагностики ОПП, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одного, а сразу нескольких молекул. В проспективном исследовании больных после кардиохирургических вмешательств было показано, что метод, основывающийся на одновременном измерении концентраций NGAL, NAG и KIM-1 обладает большей чувствительностью (Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al., 2009). В другом исследовании, являющимся многоцентровым, было продемонстрировано, что одновременная оценка мочевых экскреций NGAL и KIM-1 позволяет предсказывать начало заместительной почечной терапии и относительного риска смертности (Nickolas T.L., Schmidt-Ott K.M., Canetta P. et al., 2012). В двухцентровом исследовании 529 пациентов, поступающих в отделение реанимации, сравнивалась роль шести мочевых биомаркеров (ГГТП, ЩФ, NGAL, цистатин С, KIM-1, IL-18). NGAL, цистатин С и IL-18 являлись предикторами необходимости проведения диализной терапии, тогда как в отношении риска смертности предикторной ролью обладало большинство маркеров, кроме KIM-1 (Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al., 2011). Нет ответа на вопрос, какая комбинация биомаркеров является оптимальной, но, по мнению некоторых авторов, наиболее оправданным является сочетание маркеров с высокой чувствительностью, с одной стороны, и специфичностью — с другой.



**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 внутрипочечного кровотока и интерстициальное гидростатическое давление; 7 — активность ионных каналов и транспорт мочевины; 8 — аквапорины/транспорт воды [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

Причины ОПП подразделяются на три группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния (рис.3.1):

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

Механизмы развития ОПП и снижения КФ при повреждении разных компартментов почки — сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция могут, в значительной степени, пересекаться. Поэтому четкую 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. Современную клиническую диагностику 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 повреждения почек. Иными словами, предиктивную диагностику по отношению к самому ОПП можно охарактеризовать как доклиническую, которую проводят 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.

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

1. Имеется ли у пациента ОПП?
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)?

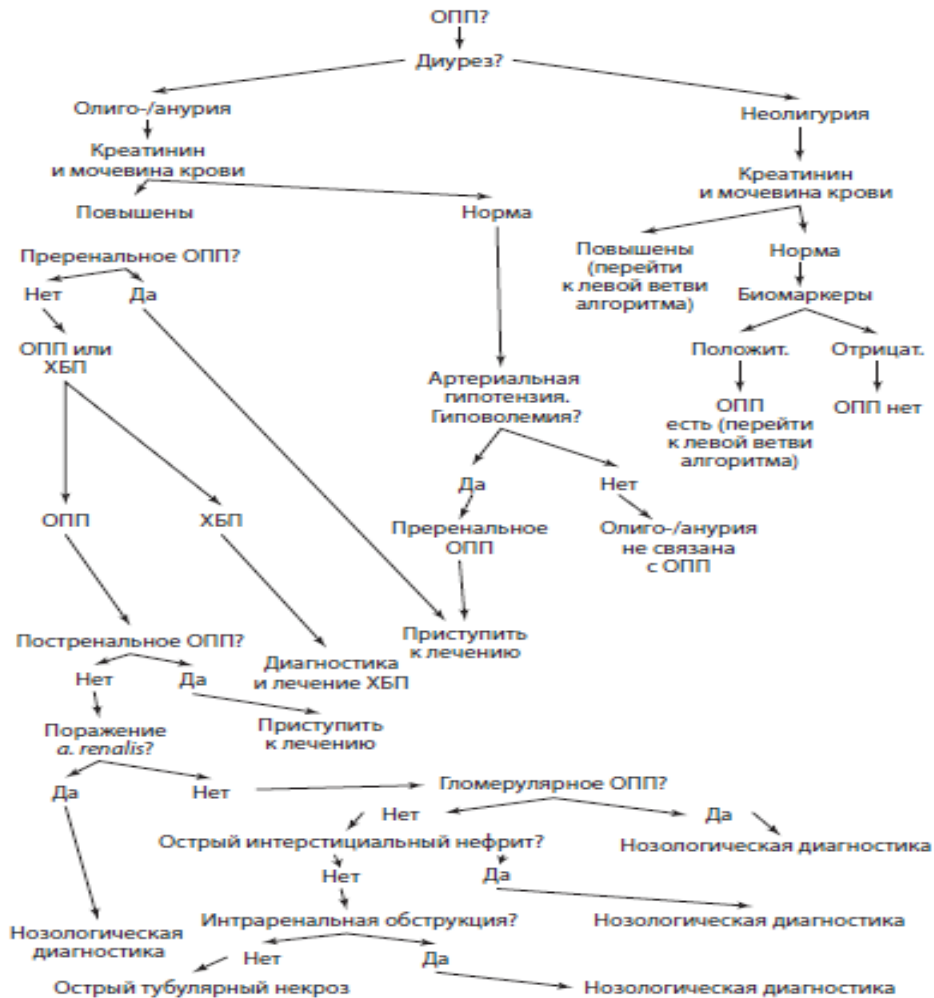
Перечисленные вопросы носят обязательный характер, и врачу необходимо аргументированно ответить на каждый из них, однако порядок вопросов может быть пересмотрен в зависимости от конкретной клинической ситуации. Незыблемым остается правило неотложной диагностики, в первую очередь пре- и постренального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

В зависимости от величины суточного диуреза можно выделить два варианта клинической презентации ОПП, которые определяют направление и ход дальнейшей диагностики:



- Олиго-/анурический.
- Неолигурический.

Общий ход диагностики с учетом вопросов, сформулированных выше и анализом вариантов клинической презентации ОПП представлен в алгоритме (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Алгоритм общего хода клинической диагностики острого повреждения почек [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

В табл. 3.5. представлены основные критерии дифференциальной диагностики между ХБП и ОПП (межсиндромная дифференциальная диагностика). 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., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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 ОТН	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.

Наряду с диагностикой одного из трех основных патогенетических вариантов ОПП в каждом конкретном случае врачу следует распознать и ведущий патофизиологический фактор. Например, 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 потребуется 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 эффективного циркулирующего объема крови (ЭЦО) и перфузионного почечного давления (табл. 3.4).

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

<b>Гиповолемия (см. табл. 3.4.)</b>	
Истинная гиповолемия	Гиповолемия перераспределения
<b>Снижение эффективного циркулирующего объема крови</b>	
<p>Вследствие преимущественного снижения сердечного выброса:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• первичное, острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда</li> <li>• тромбоэмболия легочной артерии</li> <li>• искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе</li> </ul>	<p>Вследствие преимущественного снижения общего периферического сосудистого сопротивления:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вазодилатационный (дистрибутивный) шок</li> <li>• сепсис</li> <li>• спинальная и церебральная травмы</li> <li>• анафилаксия</li> <li>• спинномозговая анестезия</li> <li>• цирроз печени с портальной гипертензией (гепаторенальный синдром 2-го типа)</li> </ul>
<b>Снижение перфузионного почечного давления</b>	
Вследствие нарушения венозного оттока	<ul style="list-style-type: none"> <li>• интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии</li> <li>• тромбоз почечных вен (двухсторонний)</li> </ul>
Вследствие повышения центрального венозного давления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сердечная недостаточность [правожелудочковая]</li> <li>• травматический шок</li> <li>• напряженный пневмоторакс</li> <li>• кочетриктивный перикардит</li> <li>• тампонада перикарда</li> <li>• массивная тромбоэмболия легочной артерии</li> </ul>
Вследствие обструкции артерий почек (острый макрососудистый синдром)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тромбоэмболия почечных артерий (двусторонняя)</li> <li>• тромбоз почечных артерий (двусторонний):</li> <li>• атеросклероз</li> <li>• коагулопатии (АФС, ЛВС-синдром)</li> <li>• васкулит крупных и средних артерий (узелковый периартериит, болезнь Кавасаки)</li> <li>• расслаивание аорты с вовлечением в процесс a.renalis (атеросклероз, болезнь Такаясу)</li> <li>• пережатие аорты или обеих почечных артерий во время операции</li> </ul>
Вследствие нарушения физиологических механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровотока	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ингибиторы АПФ, антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов</li> <li>• НПВП</li> </ul>
Вследствие внутрипочечной вазоконстрикции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гепаторенальный синдром 1-го типа</li> <li>• терминальная стадия гиповолемического шока</li> <li>• ингибиторы кальциневрина</li> </ul>
<b>Комбинированные причины гипоперфузии почек</b>	

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

**Таблица 3.4.** Причины гиповолемии

<b>Потеря крови или изоосмолярных жидкостей</b>	
<b>Внутренняя и наружная потеря (истинная гиповолемия)</b>	<b>Секвестрация в третье пространство (гиповолемия перераспределения)*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Желудочно-кишечный тракт:</li> <li>• кровотечение</li> <li>• рвота</li> <li>• диарея</li> <li>• дренажные потери</li> <li>◆ Травматическое наружное кровотечение</li> <li>◆ Почки</li> <li>• диуретики</li> <li>• осмотический диурез</li> <li>• несахарный диабет</li> <li>• сольтеряющая почка</li> <li>• гипоальдостеронизм</li> <li>◆ Кожа</li> <li>• пот**</li> <li>• воспалительный экссудат (ожоги, дерматологические заболевания с выраженной экссудацией)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Подкожно-жировая клетчатка и мышечная ткань</li> <li>• синдром сдавления (краш-синдром)</li> <li>• гипоальбуминемические отеки при нефротическом синдроме</li> <li>• кровотечение в мягкие ткани (травма, переломы конечностей)</li> <li>• синдром Кларксона</li> <li>◆ Ретроперитонеальное пространство</li> <li>• воспалительный экссудат (панкреатит)</li> <li>• кровь (расслаивающая аневризма аорты, панкреатит, травматические повреждения паренхиматозных органов)</li> <li>• переломы таза</li> <li>◆ Брюшная полость</li> <li>• асцит (цирроз печени, нефротический синдром, канкротный выпотной перитонит)</li> <li>• кровотечение (травма внутренних органов)</li> <li>◆ Грудная полость</li> <li>• трансудат при нефротическом синдроме</li> <li>• гемоторакс (травматический)</li> <li>◆ Полость кишечника проксимальнее обструкции</li> <li>• острая кишечная непроходимость</li> </ul>

Примечание:

\* — гиповолемия перераспределения возникает при быстрой и достаточно объемной секвестрации жидкости в третье пространства, в противном случае компенсаторные механизмы (задержка натрия и воды, активация симпатической нервной системы, РААС) оказываются адекватными объему теряемой внутрисосудистой жидкости и предупреждают развитие гиповолемии.

\*\* — пот гипоосмолярен, так как содержит незначительные количества Na<sup>+</sup>. При гиперперспирации возникает дегидратация (увеличение осмоляльности крови и концентрации Na<sup>+</sup>) и умеренная гиповолемия, требующие внутривенного введения гипоосмолярных растворов.

В рамках общей схемы патогенеза гипоперфузии могут быть выделены следующие клинические синдромы:

- Гиповолемический синдром
- Острый кардиоренальный синдром I типа
- Синдром интраабдоминальной гипертензии
- Гепаторенальный синдром I типа
- Острый макроваскулярный синдром
- Острый кортикальный некроз
- Острый ишемический тубулярный некроз

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

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

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 также отсутствовать, 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 диуретиков. 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 исследовании 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 резистивности 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 при ОПП другого генеза), отсутствие изменений в осадке мочи, даже при отрицательных данных УЗИ почек, дают основание рекомендовать проведение перкутанной нефростомии [Смирнов А.В., 2015].

При дифференциальной диагностике ренального ОПП следует ориентироваться на определение клинических синдромов:

- Гломерулярных (табл. 3.5.)
  - Острый нефритический синдром
  - Быстро прогрессирующий нефритический синдром
  - Острый микроваскулярный синдром
- Тубулоинтерстициальных (таб. 3.6, 3.7)
  - Острый токсический тубулярный некроз

- Острый гем-пигментный синдром
- Синдром интратенальной тубулярной обструкции
- Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром

**Таблица 3.5.** Факторы патогенеза гломерулярного острого повреждения почек

Патогенетический фактор	Клинические примеры заболеваний
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ пролиферация и экссудация в клубочке</li> <li>◆ повышенная сократимость мезангиальных клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ пост- и интраинфекционные гломерулонефриты</li> <li>◆ IgA-нефропатия</li> <li>◆ мембранопротеративный гломерулонефрит</li> <li>◆ волчаночный нефрит</li> </ul>
◆ экстракапиллярная пролиферация (полулуния)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ идиопатический гломерулонефрит с полулуниями</li> <li>◆ синдром Гудпасчера (Анти-ГБМ-нефрит с легочным капилляритом)</li> <li>◆ системные васкулиты сосудов мелкого калибра</li> <li>◆ АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит</li> <li>◆ иммунокомплексный гломерулонефрит</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ окклюзионная пролиферация эндотелия</li> <li>◆ тромбоцитарные и гиалиновые тромбы в капиллярах клубочков</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ тромботические микроангиопатии</li> <li>◆ АФС</li> </ul>
фибринсодержащие тромбы в капиллярах клубочков	ДВС-синдром, синдром злокачественной гипертензии
кристаллы холестерина	холестериновая атероэмболия

Нефритический синдром — клиническое проявление воспалительно-экссудативного процесса, локализуемого в клубочках почки. К его критериям относят гематурию (макро- и микро-), протеинурию, цилиндрурию, снижение СКФ, периферические отеки, артериальную гипертензию, олигурию.

Под острым нефритическим синдромом (ОНС) понимают острое (1–5 дней) появление указанных симптомов у прежде здорового человека. Отеки, гипертензия и олигурия связаны со снижением СКФ и задержкой натрия в организме вследствие увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах (ФЭ Na < 1 %). В основе снижения СКФ лежит процесс ограничения фильтрационной поверхности капилляров вследствие гиперклеточности клубочка и гиперсократимости мезангиоцитов.

Под быстро прогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС) понимают острое начало патологического процесса (1–2 нед.) с появления всех основных почечных симптомов, характеризующегося прогрессирующим падением СКФ (приблизительно 2–3 мл/мин/сут или более), что обуславливает олигурию и нарастание азотемии. В течение 1–2 мес. (без лечения) формируется терминальная почечная недостаточность, требующая начала ЗПТ. В основе БПНС лежат агрессивные формы гломерулярного воспаления, характеризующиеся высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, наличием протеолитических ферментов, продуцируемых пришлыми (из крови) нейтрофилами.

Артериальная гипертензия (объемзависимая), как правило, присутствует, однако она не достигает критических значений, так как активации ЮГА в этих условиях не происходит. Вследствие прогрессирующего снижения СКФ протеинурия чаще всего не достигает значений нефротической.

Острый микроваскулярный синдром — это гломерулярное ОПП, обусловленное остро возникшей окклюзией артериол мелкого калибра (приносящие артериолы) и капилляров почки. В основе окклюзии микрососудов лежат такие патологические процессы, как тромботические микроангиопатии, синдром ДВС, синдром холестериновой атероэмболии.

Тромботические микроангиопатии — это клинико-патологический синдром, объединяющий группу заболеваний с различной этиологией и патогенезом, на завершающих этапах действия которых, наступает повреждение эндотелия с потерей им тромборезистентности и последующим формированием множества тромбоцитарных тромбов, окклюзирующих микроциркуляторное русло внутренних органов и тканей с развитием их ишемии и некроза. Вышеперечисленные патологические изменения лежат в основе формирования классической «пентады» клинических симптомов ТМА: тромбоцитопения, анемия, неврологические нарушения, ренальная дисфункция, лихорадка.

**Таблица 3.6.** Клинические симптомы, обусловленные дисфункцией канальцев при различной локализации повреждения в тубулоинтерстициальном компартменте

Место повреждения	Наиболее характерные причины повреждения	Клинические симптомы
Кора почки ♦ проксимальные канальцы ♦ дистальные канальцы	♦ Антибиотики (гентамицин) ♦ Химиотерапевтические препараты (цисплатин) ♦ Радиоконтрастные вещества ♦ Тяжелые металлы ♦ Антибиотики ♦ Иммуноопосредованные болезни ♦ Анальгетики ♦ НПВП	Снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, $\beta_2$ -гликопротеина, фосфатов, бикарбоната (проксимальный канальцевый ацидоз II типа) Снижение реабсорбции натрия, уменьшение секреции калия (гиперкалиемия), ионов водорода (дистальный канальцевый ацидоз I типа), полиурия, никтурия
Мозговое вещество почки (собираательные трубочки, петля Генле)	♦ Анальгетики ♦ Сульфаниламиды ♦ Миелома ♦ Инфекции ♦ Метаболические нарушения ♦ Иммуноопосредованные болезни	Снижение реабсорбции натрия, уменьшение концентрационной способности почки, никтурия, полиурия

**Таблица 3.7.** Клинические синдромы острого повреждения тубулоинтерстиция

Преимущественная локализация повреждения	Ведущие патогенетические факторы ренальной дисфункции	Клинические синдромы
Эпителиоциты канальцев почки	♦ Нарушение реабсорбции и секреции в канальцах ♦ Активация механизма тубулогломерулярной обратной связи ♦ Снижение концентрационной способности почек	♦ Синдром острого токсического тубулярного некроза ♦ Острый гем-пигментный синдром

Каналец-проводник	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Закупорка канальца клеточным детритом</li> <li>◆ Закупорка цилиндрами, микрокристаллами солей и медикаментов</li> <li>◆ Феномен обратной фильтрации</li> </ul>	◆ Синдром интратрениальной тубулярной обструкции
Интерстиций коркового и мозгового слоев почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нарушение процессов секреции в канальцах</li> <li>◆ Отек почки (нефросарка)</li> <li>◆ Сдавление канальцев извне</li> <li>◆ Нарушение концентрационной способности почек</li> </ul>	◆ Острый (тубуло-) интерстициальный нефритический синдром

Детальная клиническая диагностика вышеперечисленных синдромов изложена в соответствующих руководствах и рекомендациях [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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 клиничко-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% придерживаются выжидательной тактики и назначают нефробиопсию через 4 недели от начала ОПП при отсутствии признаков восстановления функции почек [Fuiano G. и соавт., 2000]. В общем массиве всех нефробиопсий, выполненных с 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, как правило, после родоразрешения. В современных условиях, когда частота острого лекарственного интерстициального нефрита в результате полипрагмазии резко возросла, нефробиопсия у пожилых больных зачастую становится опорной процедурой при 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 выраженной 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 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 (длина < 9 см по данным УЗИ);
- наличие локальных инфекций (периренальной, на коже в месте предполагаемой пункции);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- множественные кисты обеих почек или подозрение на опухоль почки;
- некомплаенный 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**

В табл. 4.1. приведены основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

**Таблица 4.1.** Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Неизменяемые	Изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Возраст &gt; 65 лет;</li> <li>◆ Мужской пол*</li> <li>◆ Черная раса</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ятрогенная гипоперфузия почек;</li> <li>◆ Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия);</li> <li>◆ Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты;</li> <li>◆ Артериальная гипотензия;</li> <li>◆ Прием ингибиторов АПФ;</li> <li>◆ Прием антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов;</li> <li>◆ Прием НПВП;</li> </ul>
Ассоциированные состояния	
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Хроническая болезнь почек;</li> <li>◆ Анемия;</li> <li>◆ Сахарный диабет (диабетическая нефропатия);</li> <li>◆ Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз);</li> <li>◆ Застойная сердечная недостаточность;</li> <li>◆ Билатеральный стеноз почечных артерий;</li> </ul>	

Примечание: \* — при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах — женский пол.

Примерный риск развития ОПП можно определить, исходя из комбинации 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

Максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных провоцирующих ОПП факторов (преренальных, постренальных, ренальных), прежде всего, требует правильной диагностики основного этиопатогенетического варианта ОПП. 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 кардиоренальном синдроме I типа тактику ведения пациента целесообразно согласовать с кардиологом. Привлечение врачей смежных специальностей во многих случаях обеспечивает своевременное устранение или минимизацию факторов, провоцирующих ОПП (синдром интраабдоминальной гипертензии, гепаторенальный синдром 1-го типа и др.).

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

**Таблица 4.3.** Ренальные осложнения ОПП.

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

Примечания: СИАГ – синдром интраабдоминальной гипертензии

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства]

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"> <li>◆ синдром системной воспалительной реакции</li> <li>◆ инфекции (сепсис)</li> <li>◆ анемия</li> <li>◆ кровотечения</li> <li>◆ острый респираторный дистресс-синдром</li> <li>◆ энцефалопатия/отек головного мозга</li> <li>◆ печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная)</li> <li>◆ сердечная недостаточность</li> </ul>	<p>Консервативная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ гиперволемия</li> <li>◆ дизэлектролитемия</li> <li>◆ белково-энергетическая недостаточность</li> <li>◆ недостаточный контроль инфекций</li> </ul> <p>Заместительная почечная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ дизэлектролитемия</li> <li>◆ гипокалиемия</li> <li>◆ гипофосфатемия</li> <li>◆ дизэквилибриум-синдром</li> </ul>

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

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).

**Таблица. 4.5.** Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии.

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 а. afferens	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации а. efferens	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, дифенингидрамин, трициклические антидепрессанты

[Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

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 усилит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбозомболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипопроотеинемию, 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% ДИ 0,9-1,16,  $p = 0,73$ ), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95% ДИ 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 фуросемид следует использовать только при наличии гиперволемии [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute... 2012]. Рекомендуются 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 ограничено исключительно случаями рабдомиолиза.

Кристаллоидные растворы используются для коррекции умеренной гиповолемии (до 20% ОЦК) при профилактике и лечении преренального ОПП. Инфузия кристаллоидов при визуализирующих процедурах – мера, направленная на увеличение объема распределения контрастного препарата, Это препятствует прямому тубулотоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутривисочечной гемодинамики за счет снижения продукции вазопрессина и ингибиции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одновременно происходит увеличение продукции

сосудорасширяющих простагландинов (Nguyen S.A. et al., 2008; Weisbord S.D., Palevsky P.M. 2008). Введение 0,9 % раствора хлорида натрия также способствует увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозиции в них контрастного вещества (McCullough P.A., 2008).

При рабдомиолизе увеличение скорости образования и тока мочи препятствует формированию пигментных цилиндров, способствуя устранению внутриканальцевой обструкции.

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-ацетилцистеина, хотя в доступной литературе данные по этому вопросу более, чем противоречивы. Согласно экспериментальным данным, препарат способствует вазодилатации сосудов почек и обладает свойствами антиоксиданта. 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 N-ацетилцистеина 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, включающую антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Следует также иметь в виду, что следующие методы профилактики утратили свое значение [KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012]:

- только пероральная гидратация (необходимо прибегать к в/в инфузиям кристаллоидов, как указано выше),
- применение метилксантинов (теофиллина), фенолдопама, аскорбиновой кислоты,
- диуретики,
- эфферентные методы (гемодиализ, гемофильтрация) в перипроцедурном периоде (это не означает, что не следует проводить диализ пациентам с наличием показаний при ОПП вследствие введения РКС).

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- $\beta$ 1, развивается апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные ядерным фактором каппа В (NF- $\kappa$ B). 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 фиброза, гибели нефронов с необратимыми нарушениями функции почки [Al-Ani A. 2015]. Для клинической практики небезынтересны экспериментальные данные о том, что даже кратковременная, 72-часовая

мочевая обструкция, приводит к развитию функционального дефекта почки, за счет частичной потери нефронов. [Rosenzweig V. et al. 2015]

Основная задача лечения постренальной ОПП – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи для того, чтобы избежать необратимой потери паренхимы почек и предотвратить развитие системных осложнений дисфункции почек. Поэтому выжидательную тактику при мочевой обструкции нельзя считать приемлемой. Кроме того, своевременное устранение обструкции является органопротективной стратегией, а кроме того, позволяет

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 ограниченности данных исследований) разделить на абсолютные и относительные (табл. 4.8.). Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом. Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующими 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 выявленным ОПП и находящегося под динамическим наблюдением.

В последнем случае оптимальное время начала ЗПТ не определено, однако очевидно, что в таких случаях ЗПТ нужно начинать до развития критических осложнений ОПП (абсолютных показаний), представляющих угрозу жизни [Thakar C.V. и соавт. 2013]. В литературе имеются ограниченные сведения 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. Необходимо подчеркнуть, что гемодиализ не является методом лечения собственно ОПП, а лишь помогает справиться с его осложнениями. Поэтому иногда возникающая дискуссия о необходимости «раннего» начала гемодиализа при ОПП, беспочвенна по причине неправильной постановки вопроса. Гемодиализ в лучшем случае не влияет на процессы репарации в почечной паренхиме, а в некоторых ситуациях может оказать даже отрицательное влияние на скорость восстановления функции почек.

**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 7,1-7,34	Относительное
	pH < 7,1	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Гиперволемия	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)

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

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

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 гемодиализ 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.

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 ежедневных процедур интермиттирующего гемодиализа постепенно (под контролем состояния пациента и концентрации азотистых метаболитов и электролитов) увеличивают до 3,0-4,0 часов, а величину КТ/V доводят до >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 в среднем составляет 250-300 мл/мин и подбирается индивидуально в соответствии с состоянием гемодинамики больного. При концентрации мочевины в сыворотке крови более 40 ммоль/л во избежание дисэквилибрия-синдрома рекомендуется длительность процедуры и скорость кровотока уменьшить таким образом, чтобы снизить концентрацию мочевины в сыворотке крови не более, чем на 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). Нередко процедуру приходится прерывать из-за развития артериальной гипотензии. Сопутствующая инфузионная терапия сопровождается снижением уровня мочевины за счет разведения крови, что иногда затрудняет оценку эффективности диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два коротких сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на продленные или гибридные процедуры. Техническое обеспечение гемодиализной процедуры требует строгого соблюдения имеющихся нормативов, включая ГОСТ РФ на воду для гемодиализа. Следует помнить, что для приготовления диализирующих растворов необходимо применять продукты фабричного изготовления. Наиболее приемлемым и оптимальным способом является использование бикарбонатного картриджа для приготовления раствора «В» в режиме он-лайн в сочетании с жидким концентратом А фабричного изготовления. Замещающие растворы при гемодиализации должны быть апиrogenны. Могут использоваться как готовые растворы в фабричной упаковке, так и растворы, приготовленные в режиме он-лайн. В последнем случае особо высокие требования предъявляются к качеству воды, солей и диализному оборудованию в соответствии с технической документацией производителя.

Продленные процедуры позволяют удалять вещества с молекулярной массой более 10 кДа. Они более физиологичны в плане восстановления гомеостаза и волемиического статуса, наиболее эффективны при нестабильной гемодинамике. Однако, при этом сокращается пропускная способность диализной аппаратуры, требуются большие дозы антикоагулянтов, постоянный контроль со стороны медперсонала, существенно увеличивается стоимость процедуры. Рекомендуемая скорость замещения 20-25 мл/кг/час, однако следует учитывать, что на практике реальная скорость оказывается меньше назначенной (на 20-25%). Есть данные, полученные на небольших группах сравнения о том, что при одинаковой эффективности артериовенозной и веновенозной гемодиализации последняя 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 уремиических токсинов, трудно регулируемую 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.

Применение антикоагулянтов необходимо при проведении ГД и продленных процедур 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 P.M. 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]. Тем не менее, применение низкомолекулярного гепарина более удобно технически (одна болюсная инъекция в начале интермиттирующего ГД), а также из-за низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и отдаленных побочных эффектов (дислипидемия, остеопороз, гиперальдостеронизм) [European Best Practice Guidelines for Haemodialysis, 2002]. 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.

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 растворов кальция.

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

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 столба
- 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.

#### *Список рекомендуемой литературы*

5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015;
6. Al-Ani A1, Al-Jalham K, Ibrahim T et al. Factors determining renal impairment in unilateral ureteral colic secondary to calcular disease: a prospective study. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(7):1085-1090
7. 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
8. 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

9. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER et al. Increased risk of death and *de novo* chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81(5): 477–485
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta—analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5): 442–448
11. 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
12. Ho K.M., Power B.M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65 (3): 283-293
13. 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
14. 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
15. Rosenzweig B, Pinthus JH, Kleinmann N et al. The relative contribution of urine extravasation to elevate plasma creatinine levels in acute unilateral ureteral obstruction. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(7-8):E428-433
16. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):844-861