829102

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов,
А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

829102

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов,
А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

ILMIY-TIBBIY
ADABIYOTLAR

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ 42046

Медицинское информационное агентство
Москва
2015

УДК 616.61-036.11
ББК 56.9
С50

Смирнов А.В.

С50 Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 488 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0228-3

В монографии суммированы современные представления о сравнительно новом понятии — остром повреждении почек (ОПП). Описаны концептуальные проблемы этого состояния, приведены и критически рассмотрены существующие классификационные схемы ОПП. Намечены возможные направления их модификации. Приведены сведения о распространенности, заболеваемости и исходах ОПП. Представлены основные патогенетические механизмы повреждения почек в острых ситуациях, связанных с различными воздействиями. Детально рассмотрены клинические варианты ОПП и подходы к клинической диагностике. Уделено особое внимание роли биомаркеров острого почечного повреждения в диагнозе и оценке клинического прогноза ОПП. Из-за чрезвычайного клинического полиморфизма этого состояния значительное место уделено спектру клинико-патофизиологических синдромов, с которыми может встретиться врач у постели пациента с ОПП. Сформулирована и раскрыта концепция континуума клинической диагностики, включающая в себя принципы предиктивной и презентационной диагностики ОПП. Критически рассмотрены общие принципы тактики ведения, лечения и профилактики ОПП, описаны подробности использования методов заместительной почечной терапии у таких больных. В последней главе освещены частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек в отдельных клинических ситуациях: сепсисе, применении рентгеновских контрастов, инфекционных заболеваниях и др.

Для нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, хирургов, инфекционистов, токсикологов и врачей других специальностей.

УДК 616.16-036.11
ББК 56.9

ISBN 978-5-9986-0228-3

© Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г., 2015
© Авторский коллектив, 2015
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Антонова Тамара Васильевна, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук.

Галкина Ольга Владимировна, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза организма Научно-исследовательского института нефрологии, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, канд. биол. наук.

Добронравов Владимир Александрович, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук.

Каюков Иван Глебович, профессор кафедры нефрологии и диализа, заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук.

Пролетов Ян Юрьевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Румянцев Александр Шаликович, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии Научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук.

Савенкова Надежда Дмитриевна, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д-р мед. наук, профессор.

Саганова Елена Сергеевна, врач-ординатор первого нефрологического отделения Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Смирнов Алексей Владимирович, директор Научно-исследовательского института нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор.

Смирнов Кирилл Алексеевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Чемоданова Мария Александровна, ассистент кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, канд. мед. наук.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 7

Глава 1. Концепция, классификации, эпидемиология ОПП
(*И.Г. Каюков, А.В. Смирнов*) 11
1.1. Концептуальные проблемы ОПП 11
1.2. Эпидемиология ОПП 21
1.3. Исходы и прогноз ОПП 24
Литература 27

Глава 2. Обзор патофизиологии острого повреждения почек
(*В.А. Добронравов*) 30
2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию 31
2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия) 35
2.3. Тубулярный некроз 40
2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз) 40
2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз) 52
2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз 59
2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе 63
2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП) 65
2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков 65
2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии 68
2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит) 71
2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП 74
Литература 76

Глава 3. Клиника и диагностика острого повреждения почек (*А.В. Смирнов*) 80
3.1. Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики 80
3.2. Предиктивная диагностика острого повреждения почек 84
3.2.1. Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек 84
3.2.2. Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек 87
3.2.3. Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (*Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина*) 94
3.3. Презентационная диагностика острого повреждения почек 106
3.3.1. Варианты клинической презентации острого повреждения почек 107
3.3.2. Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии 110
3.3.3. Диагностика неолигурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП 147
3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек 149
Литература 194
Глава 4. Клинические синдромы острого повреждения почек (*А.В. Смирнов*) 207
4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек 207
4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке 207
4.1.2. Гиповолемический синдром 217
4.1.3. Кардиоренальные синдромы 228
4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии 238
4.1.5. Гепаторенальный синдром (*А.Ш. Румянцев*) 242
4.1.6. Острый макроваскулярный синдром 252
4.1.7. Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз 254
4.2. Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек 255
4.2.1. Острый и быстропрогрессирующий нефритические синдромы 256
4.2.2. Острый микроваскулярный синдром 267
4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек 280
4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция 280
4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза 283
4.3.3. Острый гем-пигментный синдром 286
4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром 295
Литература 298

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (*А.Ш. Румянцев*) 305
5.1. Профилактика ОПП 305
5.2. Лечение преренального ОПП 320
5.3. Лечение ренального ОПП 329
5.4. Лечение постренального ОПП 333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП 334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП 339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП 350
Литература 352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек 357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (*Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова*) 357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей 357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей 359
6.1.3. Этиология ОПП у детей 359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей 361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей 364
6.1.6. Терапия ОПП у детей 365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей 368
Литература 370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (*А.Ш. Румянцев*) 371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис 371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе 373
6.2.3. Профилактика сепсиса 378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе 379
Литература 383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (*А.Ш. Румянцев*) 383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь 383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни 387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни 388
Литература 392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (*И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев*) 393
6.4.1. Терминология и определения 393
6.4.2. Этиопатогенез 394
6.4.3. Эпидемиология 395
6.4.4. Клиника и диагностика 396
6.4.5. Профилактика и лечение 397
6.4.6. Заключение 411
Литература 412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (*Т.В. Антонова, И.Г. Каюков*) 415
Литература 428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (*И.Г. Каюков, Т.В. Антонова*) 430
Литература 444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (*К.А. Смирнов*) 446
Литература 467
Приложение (*О.В. Галкина, И.Г. Каюков*) 472

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 — быстропрогрессирующий 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 — мочевая 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
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 холестериновой атероэмболии
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
$ФЭ_{Na}$ — 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 — юкстагломерулярный аппарат
АСТ — актированное время свертывания
BNP — натрийуретический пептид В-типа
Ccr — клиренс креатинина
CIN — ингибиторы кальциневрина
СРБ — 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

Глава 1

КОНЦЕПЦИЯ, КЛАССИФИКАЦИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПП

И.Г. Каюков, А.В. Смирнов

1.1. Концептуальные проблемы ОПП

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) — понятие, вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно и повсеместно заменившее известный термин — острая почечная недостаточность (ОПН). Такая замена обусловлена в том числе необходимостью унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острого поражения/дисфункции почек. В настоящее время разработан ряд схем диагностики, классификации и стратификации тяжести ОПП. Однако, с нашей точки зрения, они не в полной мере соответствуют концепции ОПП. Эти подходы, по сути, остаются классификациями ОПН.

Заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда. При этом она непрерывно растет. ОПП остается важной причиной формирования как терминальной почечной недостаточности (ТПН), так и менее тяжелых стадий хронической болезни почек (ХБП). ОПП (в ближайшем или отдаленном периоде) может считаться важным детерминантом кардиоваскулярного риска. Несмотря на непрерывное совершенствование технологий — в первую очередь, методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) — существенного перелома в результатах лечения ОПП не происходит. Летальность при тяжелых вариантах этого состояния может достигать 70% и более. При этом даже кратковременное, транзиторное нарастание *Scr* ассоциируется с увеличением длительности пребывания больного в стационаре и в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и нарастанием смертности с течением времени. Терапия ОПП требует огромных материальных затрат. Все это заставляет рассматривать ОПП в качестве одной из важнейших медико-социальных проблем, поэтому упомянутые выше вопросы мы также сочли необходимым обсудить в настоящей главе в рамках концепции ОПП.

Краткая история проблемы ОПП. Упоминания о «пустом мочевом пузыре» («ишурия») встречаются еще в трудах великого врача античности Галена (*рис. 1.1*). Батиста Морганьи в 1796 г. пересмотрел понятия об ишурии, подразделив ее на *ischuria urethralis, ischuria vesicalis, ischuria ureterica* и *ischuria renalis.* Создателем современной клинической нефрологии по праву считается выдающийся британский врач Р. Брайт. Его труды позволили ввести понятие «острой брайтовой болезни». Значительным стимулом к развитию представлений об острой дисфункции почек послужил медицинский опыт, накопленный в результате мировых войн. В ходе Первой мировой войны получил распространение термин «окопный нефрит», при котором олигоурия или даже анурия выступали в качестве ведущих симптомов.

В 1941 г. E. Bywaters и D. Beall сообщили о четырех случаях так называемого краш-синдрома. Они не только представили особенности клинического течения данного состояния, но и дали описание патологических изменений в почках, обратив внимание на наличие выраженных повреждений канальцев и присутствие пигметных цилиндров в тубулярных просветах. Эти исследования послужили базой для разработки концепции острой почечной недостаточности — понятия, укоренившегося в медицине на целых пять десятилетий (см. рис. 1.1).

По ряду причин, подробно рассмотренных ниже, термин ОПН перестал устраивать нефрологическое сообщество. Поэтому в 2004 г. была предложена принципиально новая концепция острого повреждения почек, которая сейчас принята практически во всем мире (Srisawat N. и соавт., 2010).

Концептуальная модель ОПП. Некоторые врачи полагают, что замена аббревиатуры ОПН на ОПП носит сугубо терминологический характер. Но причины разработки концепции ОПП гораздо глубже. Главным основанием для создания этого понятия послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное 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. et al., 2005).

Все это позволяет 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 (*рис. 1.2*).

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.* В этом смысле концепция ОПП тесно сближается с представлениями о ХБП (Murugan R., Kellum J.A., 2011).

В принципе концептуальная модель ОПП позволяет расценивать его как более широкое понятие, чем ОПН (Mehta R.L. et al., 2007). Но реальное «насыщение» данной модели соответствующими клиническими алгоритмами не приводит к решению этой задачи. Она, несмотря на декларации, *почти не учитывает острые паренхиматозные повреждения почек («ренальная ОПН»). Такая модель, несмотря на ее полную справедливость в принципе, вряд ли может удовлетворить нефрологов. Имеющиеся*



Рис. 1.1. Исторические этапы развития представлений об ОПП.
По Srisawat N. и соавт. (2010), с изменениями



Рис. 1.2. Патогенетические взаимосвязи, возникающие при развитии ОПП



Стадии	Креатинин сыворотки СКФ по клиренсу креатинина, объем мочи, мл/ч	Биомаркеры	
		Функциональные	Повреждение
0 (субклиническое ОПП)	Норма	–	+
1	Незначительное изменение	+	++
2	Умеренное изменение	+++	+++
3	Значительное изменение	++++	++++

Рис. 1.3. Концептуальная модель ОБП/ОПП

представления скорее выглядят «реаниматологическими», чем «нефрологическими». Тем не менее существующая концепция ОПП оставляет открытыми многие пути для ее развития и совершенствования.

Терминологические вопросы в проблеме ОПП. Мы уже обращались к терминологическим вопросам в нефрологии, когда обсуждался перевод английского термина *chronic kidney disease* на русский язык (Смирнов А.В. и соавт., 2004). В то время фигурировали такие переводы, как «хроническое заболевание почек», «хронические заболевания почек», «хроническое почечное заболевание». Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что вариант перевода «хроническая болезнь почек», который был предложен нами впервые в России, является единственно правильным, отражающим суть концепции *chronic kidney disease*, предложенной Национальным Почечным Фондом США в 2002 году.

В последнее время термин *acute kidney injury* стал употребляться многими русскоязычными нефрологами в переводе на русский язык как «острое почечное повреждение».

Во-первых, с точки зрения грамматики русского языка, «почечное» является согласованным определением по отношению к слову «повреждение». Иными словами, термин «острое почечное повреждение» означает острый характер уже состоявшегося повреждения почек. Однако концепция *acute kidney injury* говорит о том, что повреждение может быть и внепочечным: преренальным и постренальным. Если вернуться к русскому языку и тщательно осмыслить две, на первый взгляд, одинаковые фразы: «хорошее дорожное покрытие» и «хорошее покрытие дороги», трудно будет признать их идентичность по смыслу. *Концепция acute kidney injury утверждает, что есть патогенный фактор, который называется «острое повреждение», причем он может быть и внепочечным (а не только почечным), например, преренальным или постренальным, и только затем он повреждает почку.*

Во-вторых, в судебной практике при решении спорных вопросов часто обращаются к прецедентам. Прецедент в медицинской науке о терминах — это перевод подобных фраз с английского на русский язык в других областях. Например, *acute myocardial infarction* — острый инфаркт миокарда (а не острый миокардиальный инфаркт); *polycystic kidney disease* — поликистозная болезнь почек (а не поликистозная почечная болезнь) и т.д.

Таким образом, единственно правильным с точки зрения положений самой научной концепции является перевод английского термина *acute kidney injury* на русский язык как «острое повреждение почек».

Основания для введения понятия ОПП. RIFLE-классификация. Несмотря на то что понятие ОПН существовало в медицине около 50 лет, очень много вопросов, касающихся скрининга, диагностики, профилактики и его лечения, оставались нерешенными.

Отдельную и очень большую проблему до последнего времени представляло и отсутствие общепринятых подходов к определению и критериям оценки тяжести ОПН. Например, в англоязычной литературе до последнего времени фигурировало более 35 определений острой почечной недостаточности.

ОПН чаще всего определяли как «внезапное и устойчивое снижение функции почек» (Bouman C. et al., 2002). Основные вопросы, которые вытекали из данного определения, были такими:

- Что значит «внезапное»?
- Что значит «устойчивое»?
- О какой конкретно «функции» почек идет речь?

В отношении последнего вопроса следует иметь в виду, что почка выполняет в организме очень большое число функций, направленных на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма, то есть гомеостаза. Выполнение гомеостатических функций обеспечиваются интраренальными процессами: гломерулярной ультрафильтрацией, канальцевой реабсорбцией, канальцевой секрецией, синтезом биологически активных веществ и некоторыми другими.

В настоящее время разработано много способов, позволяющих оценивать возможности почек по выполнению той или иной функции у человека. Но подавляющее большинство этих методов из-за сложности, нестабильности получаемых результатов, дороговизны и организационных проблем неприменимо в широкой клинической практике, особенно у больных ОПП, часто находящихся в критическом состоянии. У таких пациентов для оценки тяжести повреждения почек приходится прибегать к наиболее простым и необременительным для больного и персонала способам: измерению объема мочи (диуреза), *Scr* и в ряде ситуаций клиренса креатинина (*Ccr*).

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. 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. Но если у взрослых людей диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается **олигурия** (*выделение за сутки менее 5 мл мочи на килограмм массы тела*) (Bouman C. et al., 2002). Появление олигоурии — несомненный признак тяжелого повреждения почек. Кроме того, при ОПП изменения объема мочи могут проявляться задолго до того, как отреагируют другие общепринятые маркеры ренальной дисфункции, например *Scr*.

Концентрация креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина — наиболее распространенные тесты функционального состояния почек в клинике. В целом они отражают величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на серьезные недостатки, в клинической практике эти параметры (особенно *Scr*) не имеют альтернатив. При возможности использования более надежных методов определения СКФ в силу сложности, трудоемкости, длительности и высокой стоимости у пациентов с ОПП, особенно находящихся в критическом состоянии, близка к нулю.

Все же при оценке уровня СКФ по *Scr* у пациентов с ОПП приходится считаться с влиянием на величину этого показателя целого ряда факторов. Одним из важнейших может быть аккумуляция жидкости у таких пациентов. В данной связи предпринимаются попытки разработки корректировок значений *Scr* с учетом последнего обстоятельства. Использование некорректированных значений *Scr* может

существенно занизить степень тяжести повреждения почек у больных ОПП. Тем не менее на уровне действующих рекомендаций эти подходы пока не получили поддержки.

В то же время продолжаются попытки найти лучшие, но простые и недорогие способы оценки СКФ у пациентов с ОПП (Bouchard J. et al., 2010). Так, в острых ситуациях было предложено использование модифицированного метода оценки *Ccr* Jelliffe R. (Jelliffe R., 2002), не требующего сбора мочи. Результаты предпринятого анализа показали, что этот способ оценки СКФ при ОПП значительно лучше соответствует результатам определения *Ccr*, чем методы Cockcroft D.W., Gault M.H. или MDRD.

Есть данные о том, что при ОПП сывороточный уровень цистатина С может превосходить *Scr* в качестве раннего детектора снижения СКФ. Однако место цистатина С в качестве индекса тяжести почечной дисфункции как при остром, так и хроническом повреждении почек в настоящее время окончательно не определено (Каюков И.Г. и соавт., 2012; Waikar S.S. et al., 2008).

Сегодня в литературе обсуждается и возможность использования некоторых других субстанций (маркеров структурного повреждения — «биомаркеров») — по крайней мере для прогнозирования развития и исходов ОПП. Их роль в современной диагностике ОПП требует отдельного обсуждения и будет более подробно рассмотрена в главе 3.

Экспертами ADQI было предложено следующее определение ОПП: *«внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе»*. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 мес., может рассматриваться как «острая». Обычно развитие ОПП происходит в течение 1–7 сут. Критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более.

Система таких критериев получила аббревиатуру RIFLE (*rifle* — винтовка, *англ.*): **R**isk (риск), **I**njury (повреждение), **F**ailure (недостаточность), **L**oss (утрата функции почек), **E**SKD (end stage renal disease — конечная стадия болезни почек; по отечественной терминологии — терминальная почечная недостаточность, ТПН).

Эта классификационная система включает в себя отдельные критерии для креатинина и объема мочи (ОМ). Во внимание должны приниматься значения критериев, которые приводят к выбору наиболее тяжелого класса повреждения почек (Bouman C. et al., 2002).

Система критериев RIFLE неплохо зарекомендовала себя на практике, хотя бы в отношении предсказания исходов у пациентов с ОПН (Hoste E.A. et al., 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.

AKIN/KDIGO-классификации ОПП. При обсуждении имеющихся проблем 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. было предложена

концепция *острого повреждения почек* (acute kidney injury — AKI). При этом ОПП рассматривалось как более широкое понятие, чем ОПН. Там же была создана группа экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г., они коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (Mehta R.L. et al., 2007). Тогда же были предложены определение и новая классификация ОПП, которые далее были несколько модифицированы KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012; *табл. 1.1*).

ОПП было определено как наличие одного из следующих критериев:

- нарастание *Scr* ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч,

или

- нарастание *Scr* ≥1,5 раза от исходного, когда известно или предполагается, что произошло в течение 7 суток,

или

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

При этом требуется как минимум двукратное определение *Scr* в течение 48 ч.

Данная система, основанная на изменениях *Scr* и (или) объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из этой классификации и рассматриваются как исходы острого повреждения почек. В то же время категория R в системе RIFLE по сути совпадает с критериями диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN или KDIGO, а классы I и F по RIFLE соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN или KDIGO. Из систем AKIN или KDIGO величина СКФ как критерий стратификации тяжести повреждений почек была исключена.

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

Таблица 1.1

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

Стадия	*Scr*	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/ч за 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	< 0,5 мл/кг/ч за ≥ 12 ч
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до ≥ 4,0 мг/дл (≥ 353,6 мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на 1,73 м²	< 0,3 мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥12 ч

ILMIY-TIBBIY ADABIYOTLAR
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 42046

Таблица 1.2

Оценка «базальных» значений Scr (мкмоль/л), соответсвующих 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.

быстро сориентироваться в должных исходных величинах *Scr* (*табл. 1.2*). В качестве такого заданного уровня СКФ была принято ее значение 75 мл/мин (Bouman C. et al., 2002).

Система KDIGO, едва появившись, вызвала ряд интересных, порой критических комментариев со стороны ряда национальных нефрологических сообществ. Так, эксперты Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, США) отметили два очень интересных момента. Во-первых, они указали на низкую информативность критериев, основанных на уровне диуреза для диагностики и стратификации тяжести ОПП, по крайней мере, для взрослых (Palevsky P.M. et al., 2013). Со своей стороны заметим, что если пересчитать объем мочи, соответствующий первой стадии ОПП (минимум 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч), то в пересчете на сутки у человека массой 70 кг величина объема мочи составит 840 мл. Такой объем, вообще говоря, вполне достаточен для выведения необходимого количества осмотических веществ, поэтому его едва ли можно рассматривать как олигурию.

Во-вторых, эксперты KDOQI оспаривают прогностическую и диагностическую значимость незначительных изменений *Scr*, исходя из того, что исследования, подтверждающие это, недостаточно надежны (Palevsky P.M. et al., 2013).

Общее заключение экспертов KDOQI в отношении системы KDIGO выглядит достаточно жестким. Они не сочли данную классификационную систему подходящей для клинической практики. Боле того, они подчеркнули, что диагноз ОПП не может базироваться только на системе KDIGO, а выбор тактики ведения должен опираться, в первую очередь, на клинические проявления (Palevsky P.M. et al., 2013).

В целом с этими положениями следует согласиться. Кроме того, с нашей точки зрения в системе KDIGO (как, впрочем, в классификациях RIFLE и AKIN) содержится еще ряд недостатков. Тем не менее система KDIGO хоть и далека от идеала, но дает врачу некие общие ориентиры в диагностике, стратификации тяжести и тактике ведения пациентов с ОПП. Более того, она требует от врача внимания к состоянию почек больного и особой настороженности к возможным изменениям их функции после каких-либо воздействий, в том числе медицинских.

Острая болезнь почек. Встречаются ситуации, которые не соответствуют критериям ни ХБП, ни ОПП. Поэтому эксперты KDIGO предложили определение острой болезни почек (ОБП) — острого почечного расстройства [acute kidney

Таблица 1.3

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 мес. 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 мес. при снижении СКФ до 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

diseases and disorders (АКД)] (*табл. 1.3*). 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 (*рис. 1.3*). При этом ОПП является составной частью ОБП (см. табл. 1.3). 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.

Модифицированные классификационные системы ОПП. Вновь заметим, что классификационная система KDIGO (как и системы RIFLE и AKIN) по-прежнему ориентирована на больных с острыми вторичными повреждениями почек. По сути она представляет собой систему стратификации тяжести острой дисфункции почек (возможно даже только острого тубулярного некроза), но не охватывает случаи острых повреждений почек на фоне их первичных паренхиматозных заболеваний. Например, в своей весьма обстоятельной работе Waikar S.S. и соавт. (2008) отметили, что «*снижение СКФ* не всегда наблюдается даже в случаях *тяжелого паренхиматозного повреждения почек* [*курсив наш. — Авт.*], что, например, может иметь место при волчаночном нефрите». В то же время «редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной [*почечной. — Авт.*] 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 согласится. Например, при целом ряде паренхиматозных заболеваний почек острый процесс может захватить орган, привести к появлению признаков повреждения (например, микроальбуминурии или даже протеинурии), 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. **По нашему мнению, в данной ситуации никто не возьмется утверждать, что здесь нет острого повреждения почек.** В то же время с позиций систем RIFLE, AKIN или KDIGO оно диагностировано не будет.

В свое время мы предложили незначительные изменения классификационной системы AKIN, которые, на наш взгляд, могли бы снять отмеченные выше противоречия (Смирнов А.В. и соавт., 2008).

Во-первых, мы предложили под ОПП понимать **острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек.**

Во-вторых, мы сочли целесообразным отдельно рассматривать факторы риска ОПП.

В-третьих, по нашему мнению, имело смысл выделить в качестве первой стадии ОПП состояния, характеризующиеся преходящим наличием маркеров почечного повреждения, и дополнить трактовку стадий изменениями СКФ.

В-четвертых, мы сочли, что стоит отдельно рассматривать исходы ОПП.

После публикации наших предложении в 2008 г. в 2011 г. сходную идею выдвинули Murugan R. и Kellum J.A. (2011). Однако их классификационная модель представляет собой «шаг вперед — два назад». Например, введя в систему критериев класс «повреждение», основанный на оценке уровней биомаркеров, они сохранили категорию «риск», которую, по их мнению, следует рассматривать как незначительное нарастание уровней сывороточного креатинина или снижение диуреза (!?). Как мы отметили выше, лучше эту проблему решать в рамках концепции ОБП.

Но существуют результаты разработок, которые позволяют несколько иначе взглянуть на проблему определения, стратификации тяжести диагностики и дифференциальной диагностики ОПП.

Waikar S.S. и Bonventre J.V. (2009) провели математический анализ динамики *Scr* в зависимости от исходного состояния функции почек (стадии ХБП), используя двухкамерную и однокамерную модели клиренса. В итоге своих разработок они пришли к выводу о том, что при стратификации тяжести ОПП следует ориентироваться не на относительные, *а на абсолютные изменения Scr во времени.*

Результаты, полученные Waikar S.S. и Bonventre J.V. (2009), навели нас на мысль провести собственный анализ данной проблемы. При этом в отличие от наших американских коллег, которые пользовались общепринятыми умозрительными и усредненными данными об объемах жидкостных пространств организма, скорости продукции креатининна и т.д., мы располагали сведениями о величине объема внеклеточной жидкости (определенному по пространству распределения ^{99m}Tc-ДТПА) и суточной экскреции креатинина у пациентов с различными стадиями ХБП (Смирнов А.В. и соавт., 2009).

Как и следовало ожидать, результаты наших расчетов полностью подтвердили представления (ставшие уже практически классическими) о том, что при принятых условиях (стабильность продукции, объема внеклеточной жидкости и СКФ после ее резкого снижения) через определенное время *Scr* достигает «плато». При этом уровень экскреции данного метаболита постепенно восстанавливается до исходного уровня (за счет нарастания *Scr*, несмотря на стойкое снижение СКФ). Иначе говоря, в таком случае восстанавливается баланс между продукцией и экскрецией креатинина при более высоких величинах концентрации данного метаболита в сыворотке крови.

Далее мы подсчитали средние абсолютные и относительные изменения *Scr* за сутки, исходя из начального состояния функции почек (стадии ХБП). При таком методе анализа оказалось, что *средние ожидаемые абсолютные значения прироста Scr не зависят от исходного состояния функции почек (стадии ХБП), тогда как*

среднесуточные величины ΔScr% у пациентов с третьей-четвертой стадиями ХБП достоверно ниже, чем у больных с мало нарушенной исходной функцией почек.

В любом случае и наши данные, и результаты наших американских коллег в отношении абсолютных и относительных приростов концентрации сывороточного креатинина, а также темпов его нарастания после резкого одномоментного снижения СКФ у пациентов с хронической предсуществующей дисфункцией почек требовали проверки в прямых клинических наблюдениях.

К настоящему времени по крайней мере одно такое исследование выполнено бразильскими специалистами. Было проведено проспективное изучение когорты из 584 пациентов с инфарктом миокарда в течение 7 первых суток наблюдения в стационаре. У 34,1% из них исходно имелись признаки ХБП. Диагноз возможного ОПП устанавливался как по критериям KDIGO, так и по системе Waikar S.S. и Bonventre J.V. Обнаружено, что в целом при диагностике по критериям KDIGO ОПП выявляется достоверно чаще, чем по параметрам, предложенным исследователями из США (25,7 *vs* 18,0%; $P < 0,001$). В то же время система KDIGO более надежно выявляла ОПП у больных, не имеющих ХБП. С другой стороны, критерии, основанные на кинетике креатинина, оказались лучше, чем KDIGO для диагностики ОПП у пациентов с предсуществующей ХБП (Libório A.B. и соавт., 2013).

Последнего, собственно говоря, следовало ожидать, поскольку такие системы разрабатывались именно для выявления ОПП на ХБП. Тем не менее результаты этого исследования, как и ряда других, свидетельствуют о том, что оптимальная система диагностики и стратификации тяжести ОПП пока не создана. При этом даже последние предложения KDIGO в этом направлении далеко не решают всех проблем.

1.2. Эпидемиология ОПП

Распространенность ОПП трудно оценивать из-за различий в определениях, классификациях и исследованных популяциях пациентов. Данные о заболеваемости ОПП могут существенно различаться при выявлении ее в общей популяции, среди госпитализированных больных или у пациентов, находящихся в ОРИТ.

ОПП в общей популяции. Оценка распространенности и заболеваемости ОПП в общей популяции наиболее сложна. Популяционные исследования дают весьма разноречивые результаты. 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. et al., 2013).

Более однородные результаты получаются при учете только случаев ОПП, потребовавших диализа (*табл. 1.4*).

Внебольничное ОПП может также возникать при массовых бедствиях в результате войн, землетрясений и других причин краш-синдрома. В развивающихся странах традиционные лекарственные средства («травы») и инфекции остаются наиболее распространенными этиологическими факторами ОПП.

В любом случае интегрированные результаты исследований последних лет однозначно подтверждают, что ОПП — широкомасштабная, общемировая медико-социальная проблема. Заболеваемость им в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда (Piccinni P.И. et al., 2011).

Таблица 1.4

Распространенность ОПП, потребовавшей ЗПТ, в общей популяции

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

Примечание: * — пациентов на 1 млн населения в год.

При этом число случаев ОПП непрерывно растет. Например, в США частота выявления ОПП увеличилась с 61 случая на 100 000 населения в 1988 г. до 288 на 100 000 населения в 2002 г. Когда были учтены только случаи ОПП, потребовавшие ЗПТ, было зафиксировано их нарастание с 0,03% в 1988 г. до 0,20% в 2002 г. Это соответствует темпам роста в пересчете на численность популяции, с 4 на 100 000 населения в 1988 г. до 27 на 100 000 населения в 2002 г. (Waikar S.S. et al., 2006).

Внутрибольничное ОПП. Заболеваемость внутрибольничным ОПП примерно в 5–10 раз выше, чем внебольничным, несмотря на то что все исследования внутригоспитальных ОПП недооценивают их истинную частоту. Эта недооценка связана с тем, что в некоторых случаях (например, пациенты в терминальном состоянии) не проводится скрининг ОПП и не принимаются меры по его лечению.

В настоящее время имеется большое число исследований, иногда выполненных на огромном числе наблюдений, в которых оценивалась заболеваемость и распространенность внутрибольничным ОПП. Иногда данные таких исследований трудно сопоставимы из-за произвольности критериев ОПП, выбранных теми или другими авторами. В этой связи мы попытались составить краткую таблицу, адаптировав данные Case J. и соавт. (2013), отражающую заболеваемость и летальность при внутрибольничном ОПП, где для его выявления применялись только современные классификационно-диагностические системы RIFLE или AKIN. При этом во внимание приняты только минимальные и максимальные значения по заболеваемости и смертности, приведенные отдельными исследователями (*табл. 1.5*). Анализ таблицы наводит на ряд размышлений. Получается, что при одной и той же этиологии заболеваемость и смертность могут различаться в несколько раз. Понятно, что приходится учитывать различия в тяжести состояния пациентов, которые здесь невозможно отразить в деталях. *Но нам представляется, что эти данные в значительной мере отражают несовершенство обеих классификационных систем. Они, на наш взгляд, не в полной мере дают возможность как для диагностики ОПП, так и для оценки его тяжести. Вряд ли эту проблему может решить и классификация KDIGO, представляющая собой лишь модификацию системы AKIN.* Безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшей разработке.

ОПП у пациентов, находящихся в критических состояниях. Тяжелые ОПП, требующие госпитализации в ОРИТ, наблюдаются у 11 больных на 100 000 популяции в год. На этих «критических» пациентов приходится до 30% всех госпитализаций в ОРИТ, причем большинство из них поступает туда с синдромом полиорган-

Таблица 1.5

Заболеваемость и смертность от ОПП, классифицированным по системам RIFLE или AKIN
(адаптировано по Case J. et al., 2013)

Популяция пациентов	Частота (%), дефиниция ОПП	Источники		Смертность (%), дефиниция ОПП	Источники	
Смешанная	10,8–67,2 (RIFLE–RIFLE)	Cruz D.N. и соавт., 2007*	Hoste E.A.J. и соавт., 2006	7,1-72,6 (AKIN–AKIN)	Mandelbaum T. и соавт., 2011	Samimagham H.R.R. и соавт., 2011*
Сепсис	36,1–65,8 (RIFLE–RIFLE)	Bagshaw S.M. и соавт., 2008	Lerolle N. и соавт., 2006	24,2-62,8 (RIFLE–RIFLE)	Bagshaw S.M. и соавт., 2008	Lerolle N. и соавт., 2006
Ожоги	26,6–53,3 (RIFLE–RIFLE)	Coca S.G. и соавт., 2007	Palmieri T. и соавт., 2010	7,6-34,4 (RIFLE–RIFLE)	Coca S.G. и соавт., 2007	Palmieri T. и соавт., 2010
Травма	18,1–50 (RIFLE–RIFLE)	Bagshaw S.M. и соавт., 2008	Gomes E. и соавт., 2010*	8,2-16,7 (RIFLE–RIFLE)	Gomes E. и соавт., 2010 *	Bagshaw S.M. и соавт., 2008
РКН	11,5–14 (RIFLE–AKIN)	Rashid A.H. и соавт., 2009*	Lakhal K. и соавт., 2011*	18-31 (AKIN–RIFLE)	Lakhal K. и соавт., 2011*	Rashid A.H. и соавт., 2009*
Кардиохирургия	16,7–54 (RIFLE–RIFLE)	Mariscalco G. и соавт., 2013	Roh G.U. и соавт., 2012	1,3-12,6 (RIFLE–RIFLE)	Englberger L. и соавт., 2011	Machado M.D.N. и соавт., 2011

Примечание: * — анализировались пациенты, находящиеся в ОРИТ.

ной недостаточности. Если использовать более «либеральные» критерии RIFLE, то можно предположить, что примерно $^2/_3$ больных в ОРИТ переносят эпизод острой почечной дисфункции (ошеломляющая цифра!). Наиболее распространенными факторами, которые способствовали развитию ОПП, являются преренальные причины и сепсис. Примерно у 30% пациентов выявляется предсуществующая дисфункция почек. Результаты некоторых исследований дают основания полагать, что оценка выявления частоты ОПП у пациентов в ОРИТ в 36% является вполне реальной (KDIGO Clinical Practice Guidenline for Acute Kidney Injury. Online Appendices, 2012). Однако эти данные скорее напоминают «среднюю температуру по больнице». Во-первых, как уже отмечалось выше, тяжесть ОПП может быть различной. Во-вторых, ОПП — динамическое состояние, и ее функциональный класс или стадия может меняться в течение времени наблюдения. Наконец, в-третьих, как указывалось ранее, и заболеваемость, и смертность при ОПП как разной, так и одной и той же этиологии может весьма значительно отличаться (см. табл. 1.5).

1.3. Исходы и прогноз ОПП

Непосредственные исходы и краткосрочный прогноз ОПП. Непосредственные результаты международного обсервационного исследования больных в критическом состоянии с ОПП оказались удручающими. Смертность в ОРИТ составила 52%, и еще 8% больных умерли в больницах после перевода из ОРИТ. Это дало общий уровень внутрибольничной смертности 60,3%. Необходимость в диализе — 13,8% для оставшихся в живых (Uchino S. et al., 2005). Повышение класса RIFLE соотносилось с нарастанием смертности больных. При этом по результатам многофакторного анализа каждый класс был независимо ассоциирован с госпитальной смертностью (Bagshaw S.M. et al., 2008).

В данной связи представляют интерес результаты недавнего исследования, выполненного на Тайване. В нем изучалась смертность пациентов с ОПП после хирургических вмешательств в зависимости от сроков начала ЗПТ. В разработку вошли 648 больных, которые были разделены на три группы: с ранним началом ЗПТ (сутки и менее от момента поступления в ОИТ), средним (2–3 суток) и поздним (более 4 суток). Период наблюдения ограничивался 180 сутками. Смерть в течение этого времени считалась внутригоспитальной. 379 больных (58,5%) умерли во время госпитализации. Вероятности как наступления смерти, так и внутрибольничной летальности в трех изученных группах описывались U-образной кривой (Shiao C.C. et al., 2012).

До сих пор остается открытым вопрос, улучшаются ли исходы ОПП за последние десятилетия, поскольку технологии поддержки таких больных, естественно, становятся лучше. По одним данным можно предположить, что исходы у пациентов с ОПП, потребовавшего ЗПТ, за более чем десятилетний период в самом деле улучшились. Результаты других исследователей, напротив, свидетельствуют, что смертность среди пациентов с ОПП, нуждавшихся в ЗПТ, оставалась более или менее постоянной на протяжении 1970–2004 гг. Надо заметить, что пациенты, получавшие ЗПТ по поводу ОПП, в последнее время стали более «тяжелыми», более пожилыми и страдающими сочетанной патологией. Так или иначе, эксперты KDIGO пришли к заключению о том, что смертность при ОПП действительно становится несколько

ниже. *Но в любом случае* наличие ОПП связано с увеличением длительности госпитализации пациента на два койко-дня и необходимостью в последующем кратко- или долгосрочном уходе (KDIGO Clinical Practice Guidenline for Acute Kidney Injury. Online Appendices, 2012).

Отдаленные исходы ОПП изучены гораздо хуже, чем ближайшие. При ретроспективной оценке взаимоотношений между наличием ОПП (RIFLE-классификация) и смертностью через длительный срок после различных кардиохирургических вмешательств выживаемость оказалась хуже у пациентов с ОПП и пропорциональной ее тяжести (Hobson C.E. et al., 2009).

Согласно данным крупного аналитического обзора, касающегося риска развития неблагоприятных исходов ОПП, по крайней мере через 6 мес. после выписки из стационара, оказалось, что показатель смертности составил 8,9 смертей на 100 человеко-лет у переживших ОПП и 4,3 смертей на 100 человеко-лет у пациентов без ОПП. У пациентов с ОПП оказался существенно выше и кардиоваскулярный риск. Например, инфаркт миокарда развился у 15,4% больных с ОПП и 7,0 у пациентов без ОПП (Coca S.G. et al., 2009).

На наш взгляд, важная проблема — вероятность развития ХБП после перенесенного ОПП. Точная роль ОПП как потенциальной причины ХБП плохо известна (исход чаще оценивался по принципу: «нуждается — не нуждается в диализе»). Однако имеющиеся наблюдения дали согласующиеся результаты в отношении того, что через месяц после начального повреждения у больных отмечается снижение СКФ даже при полном восстановлении почечного кровотока. Кроме того, было показано, что даже в наилучшей ситуации (пациент выжил после тяжелого ОПП, а острый диализ удалось прекратить в течение месяца) существует почти десятипроцентный шанс того, что хронический диализ потребуется в ближайшие несколько лет (KDIGO Clinical Practice Guidenline for Acute Kidney Injury. Online Appendices, 2012).

В сравнительно недавнем исследовании попытались определить, связано ли полное восстановление функции почек после эпизода ОПП с развитием ХБП стадии 3 *de novo* и смертностью у пациентов с нормальной исходной функцией почек. Оказалось, что полное восстановление функции почек после эпизода ОПП у пациентов с исходно не нарушенным функциональным состоянием органа ассоциировалось с нарастанием риска появления инцидентных случаев ХБП стадии 3, но не влияло на уровень общей смертности (Jones J. et al., 2012).

Необходимость в постоянной заместительной терапии у пациентов, перенесших ОПП, оценить довольно сложно. Во-первых, такие исследования скорее всего должны быть мультицентровыми, поскольку трудно найти репрезентативную группу соответствующих пациентов в одной, даже очень крупной больнице. Во-вторых, наблюдать таких больных надо достаточно долго. Как следует из *табл. 1.6*, данные, полученные разными авторами, очень существенно различаются.

Из представленных в доступных источниках данных трудно понять, с чем связаны такие различия, но скорее всего главным фактором, определяющим переход пациента с ОПП на постоянную ЗПТ, является этиологический. Заметим также, что ЗПТ у пациента с ОПП, продолжающаяся 60 или даже 90 суток, едва ли может рассматриваться как постоянную (см. табл. 1.6).

ОПП и кардиоваскулярные риски. Тесная взаимосвязь между состоянием функции почек и поражениями кардиоваскулярной системы в настоящее время

Таблица 1.6

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
Chertow G.M. et al., 1995	1991–1993	132	33
McCarthy J.T., 1996	1977–1979; 1991–1992	142	21
Korkeila M., 2000	1989–1990	3447	8
Morgera S. et al., 2002	1993–1998	979	10
Liaño F. et al., 1996	1977–1992	748	2
Palevsky P.M. et al., 2008	2003–2007	1124	24,6 в течение 60 сут
Bellomo R. et al., 2009	2005–2008	1508	5,4 в течение 90 сут
Van Berendoncks A.M. et al., 2010	2001–2004	595	10,3 в течение 2 лет

считается аксиомой. При этом снижение СКФ является одной из важнейших детерминант сердечно-сосудистого риска. В свою очередь патология кардиоваскулярной системы способствует развитию почечных повреждений (кардиоренальный континуум, острые и хронические кардиоренальные и ренокардиальные синдромы) (Смирнов А.В. и соавт., 2005; Ronco C. et al., 2008).

Хорошо известно, что различные острые сердечно-сосудистые проблемы могут стать причинами ОПП (острый кардиоренальный синдром, кардиоренальный синдром тип 1) (Ronco C. et al., 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. 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 кардиоваскулярной летальности по сравнению с пациентами без ОПП (Wu V.C. et al., 2014). Эти данные дают основания выделять таких больных в группу повышенного кардиоваскулярного риска.

Затраты, связанные с ОПП. Сам факт перенесения ОПП не только определяет плохой прогноз, но и связан с существенными дополнительными расходами. Так, уже в 2000 г. затраты на одного выжившего с ОПП в течение шестимесячного срока достигли 80 000 долларов (Korkeila M. et al., 2000).

Эпидемиология, прогноз и исходы ОПП в Российской Федерации. Оказалась, что из доступных нам литературных источников невозможно получить почти никакой информации о распространенности и заболеваемости ОПП в Российской Федерации. В то же время нет никаких оснований полагать, что с проблемами ОПП дело у нас обстоит лучше, чем где-либо в мире.

Несколько больше сведений можно получить в отношении структуры ОПП и результатов ее лечения. Такие разработки чаще бывают одно-, редко — многоцентровыми. Почти все они сосредоточены на изучении результатов применения ЗПТ

у пациентов с тяжелым ОПП. В качестве конечной точки практически всегда выступает внутригоспитальная летальность. Результаты применения ЗПТ оказались очень вариабельными и зависели от этиологии ОПП. Летальность колебалась от 8,3 («уросепсис») до 70,6% (пациенты с синдромом полиорганной недостаточности) (Мухоедова Т.В. и соавт., 2005; Бунова С.С. и соавт., 2012).

Заключение. Анализ имеющихся данных показывает, что ОПП остается весьма актуальной медицинской проблемой. Оно широко распространено. Заболеваемость им в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда. При этом отмечается прогрессивный рост заболеваемости ОПП, который с конца прошлого до начала нынешнего века составил около 400%. Последнее связано с рядом обстоятельств, но, на наш взгляд, наибольшее значение может иметь тенденция к постарению населения, которая в большей или меньшей степени наблюдается во всем мире. Несмотря на развитие медицинских технологий, летальность при ОПП остается высокой и, по-видимому, существенно не снижается. В ряде ситуаций она может достигать 60–70%. Лечение пациентов с ОПП весьма затратно и ложится тяжелым бременем на общество. Важно, что ОПП может стать причиной ХБП, а у пациентов, перенесших ОПП, резко возрастают кардиоваскулярные риски. Как уже указывалось выше, по некоторым данным частота инфаркта миокарда у таких людей возрастает более, чем в два раза.

Создается также впечатление, что имеющиеся методы лечения ОПП, прежде всего ЗПТ, применяющиеся при ОПП, приближаются к своему пределу, и прорывов в этом направлении не предвидится. Поэтому в настоящее время магистральным направлением становиться раннее выявление, первичная и вторичная профилактика ОПП. Это возможно только на основе единых подходов к определениям и стратификации тяжести данного состояния. Современные классификационные схемы ОПП в какой-то мере способствуют решению задачи, но и они далеки от идеала. Поэтому данная проблема должна оставаться в центре внимания мирового нефрологического сообщества.

Литература

1. *Бунова С.С., Билевич О.А., Михайлова Л.В. и соавт.* Острая почечная недостаточность: причины, исходы, методы заместительной почечной терапии // Омский научный вестник. — 2012. — № 114. — С. 8–11.
2. *Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л.* Цистатин С в современной медицине // Нефрология. — 2012. — № 1. — С. 22–39.
3. *Мухоедова Т.В., Ломиворотов В.Н., Колесников С.В.* Предикторы исходов острой почечной недостаточности при заместительной почечной терапии после кардиохирургических вмешательств // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 2. — С. 53–58.
4. *Смирнов А.В.* Хроническая болезнь или хроническое заболевание почек? // Нефрология. — 2004. — № 1. — С. 101–102.
5. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г.* Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. — 2005. — № 3. — С. 7–15.
6. *Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г.* Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив // Нефрология. — 2008. — № 3. — С. 7–12.

7. *Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и соавт.* Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. — 2009. — № 3. — С. 9–18.
8. *Bagshaw S.M., George C., Bellomo R.* A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / ANZICS Database Management Committe // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1569–1574.
9. *Bouman C., Kellum J.A., Lamiere N., Levin N.* Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference. — 2002.
10. *Bouchard J., Macedo E., Soroko S. et al.* Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25. — P. 102–107.
11. *Case J., Khan S., Khalid R., Khan A.* Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit // Crit. Care Res. Pract. — 2013. — 479730. doi: 10.1155/2013/479730. Epub 2013 Mar 21.
12. *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. — Vol. 16. — P. 3365–3370.
13. *Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G. et al.* Long — term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta — analysis // Am. J. Kidney Dis. — 2009. — Vol. 53. — P. 961–973.
14. *Jelliffe R.* Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen // Am. J. Nephrol. — 2002. — Vol. 22. — P. 320–324.
15. *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. — Vol. 60. — P. 402–408.
16. *Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al.* Acute kidney injury is associated with increased long — term mortality after cardiothoracic surgery // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2444–2453.
17. *Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10. — P. R73.
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int. Suppl. — 2012. — Vol 2(1). www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines...
19. KDIGO Clinical Practice Guidenline for Acute Kidney Injury // Online Appendices. A — F. — 2012. — March. www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines...
20. *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. — Vol. 26. — P. 1824–1831.
21. *Libório A.B., Macedo E., Bayas de Queiroz R.E. et al.* Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study // Nephrol. Dial. Transplant. — 2013. — Vol. 28. — P. 2779–2787.
22. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11. — P. R31.
23. *Murugan R., Kellum J.A.* Acute kidney injury: what's the prognosis? // Nat. Rev. Nephrol. — 2011. — Vol. 7. — P. 209–217.

24. *Palevsky P.M., Liu K.D., Brophy P.D. et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // Am. J. Kidney Dis. — 2013. — Vol. 61. — P. 649–672.
25. *Piccinni P., Cruz D.N., Gramaticopolo S. 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. — Vol. 77. — P. 1072–1083.
26. *Ronco C., Haapio M., House A.A. et al.* Cardiorenal syndrome // Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1527–1539.
27. *Shiao C.C., Ko W.J., Wu V.C. et al.* U — curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in — hospital mortality in postoperative acute kidney injury // PLoS One. — 2012. — Vol. 7(8). — e42952. doi: 10.1371/journal.pone.0042952.
28. *Srisawat N., Hoste E.E., Kellum J.A.* Modern classification of acute kidney injury // Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — P. 300–307.
29. *Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 813–818.
30. *Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al.* Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to2002 // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 1143–1150.
31. *Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M.* Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — P. 844–861.
32. *Waikar S.S., Bonventre J.V.* Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 672–679.
33. *Wu V.C., Wu C.H., Huang T.M. et al.* Long — Term risk of coronary events after AKI // J. Am. Soc. Nephrol. doi: 10.1681/ASN.2013060610. 6 February 2014.

Глава 2

ОБЗОР ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

В.А. Добронравов

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. Патофизиологический континуум ОПП включает два основных этапа. Структурные изменения, возникающие на клеточно-молекулярном уровне в ответ на инициальное повреждение в определенных условиях приводят к нарушению функционирования органа. Этап структурных изменений включает первичные механизмы ответа клеточных популяций почки на патологическое воздействие (ишемию, воспаление, токсины и пр.) и вторичные механизмы повреждения, реализуемые уже после завершения действия инициального фактора повреждения. Данный этап зачастую соответствует субклиническому течению ОПП и может быть определен по изменению экспрессии молекулярных факторов, лежащих в основе реализации патологических механизмов структурной перестройки клеток почек (биомаркеров).

Основные клинические проявления ОПП связаны с этапом развития функциональных нарушений. Дисфункция органа при ОПП главным образом касается снижения процессов экскреции ионов и низкомолекулярных продуктов. В основе этого лежит уменьшение клубочковой фильтрации (КФ). Клинические и физиологические последствия этих нарушений хорошо известны. Так, снижение выделения натрия и воды сопровождается альтерациями объема цикрулирующей крови (ОЦК), артериальной гипертензией, гипрегидратацией, отеками. Нарушение экскреции протонов приводит к снижению системного pH, а низко- и среднемолекулярных продуктов экзогенного или эндогенного происхождения — к интоксикации (уремии). Все эти клинические проявления острой дисфункции почек, связанные с нарушением

системных метаболических и гемодинамических процессов, определяют высокие риски неблагоприятных исходов, включая смертельные.

Грань перехода от структурных изменений к развитию клинически существенной дисфункции почек определяется степенью выраженности ОПП и его распространенностью в пределах органа. Суммарная КФ представляет собой совокупность процессов ультрафильтрации в каждом из нефронов. Следовательно, появление признаков глобального нарушения экскреторных процессов как результата снижения КФ может быть связано: или а) с одновременным и равномерным снижением способности всех функционирующих клубочков к образованию ультрафильтрата; или б) с частичным выключением из работы существенной части нефронов при очаговом повреждении, в то время как оставшиеся нефроны не могут полностью обеспечить необходимый для нормального гомеостаза (физиологический) уровень экскреции. И в том и в другом случае клинически значимые системные нарушения, возникающие в результате ретенции воды, ионов и низкомолекулярных продуктов, развиваются при снижении ультрафильтрационных процессов на 50% и более от нормального уровня, когда физиологические механизмы регуляции (поддержания) КФ становятся недостаточными. Таким образом, с физиологической точки зрения, появление клинических признаков дисфункции органа при ОПП указывает на распространенный и тяжелый процесс, а методы диагностики ОПП, основанные на оценке функционального состояния почек, никак нельзя отнести к методам ранней диагностики.

В данной главе основное внимание уделяется молекулярным и клеточным механизмам, лежащим в основе развития функциональных нарушений. Клинические последствия нарушений функции органа при ОПП рассматриваются в соответствующих главах.

2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию

Клубочковая фильтрация — основной механизм реализации экскреторных процессов, осуществляемых почкой и касающихся выведения воды, ионов, низкомолекулярных продуктов экзогенного и эндогенного происхождения. Нарушения КФ, связанные с прямым повреждением или дисрегуляцией, занимают центральное место в патогенезе ОПП, поскольку являются причиной нарушений системного гомеостаза в результате нарушения выделительной функции органа.

Регуляция почечного плазмотока и КФ. В норме 20–25% сердечного выброса (1000–1200 мл/мин) проходит через почки. Через афферентную артериолу кровь достигает капилляров клубочка, где осуществляется процесс КФ. Доставка крови к почкам является основным фактором, влияющим на процессы гломерулярной ультрафильтрации, поскольку гидростатическое давление в капиллярах клубочков зависит от объема заполняющей их плазмы. Изменения гломерулярного плазмотока и КФ ожидаемы при существенных изменениях системной гемодинамики и артериального давления. Вместе с тем эти изменения быстро (в течение секунд) компенсируются благодаря существующим механизмам ауторегуляции кровотока в клубочке. Ауторегуляция осуществляется главным образом за счет изменения тонуса приносящей артериолы и включает два механизма, которые направлены на восстановле-

ние КФ через изменения почечного плазмотока и гидростатического давления в капиллярах клубочка:

- *миогенный рефлекс*, в котором тонус приносящей артериолы изменяется в ответ на изменение механического давления в ее просвете (увеличивается при росте давления и снижается при падении давления);
- *механизм клубочково-канальцевой обратной связи* (*ККОС*), в котором констрикция приносящей артериолы развивается в ответ на увеличение доставки NaCl в просвет дистального канальца, прилегающий к воротам клубочка; в этом месте формируется так называемый юкстагломерулярный аппарат, который состоит из плотного пятна (*macula densa*) — специализированных клеток дистального канальца, прилежащих к приносящей артериоле, юкстагломерулярных клеток приносящей артериолы, продуцирующих ренин, а также юкстагломерулярных мезангиальных клеток, связанных с приносящим и выносящим сосудами клубочка.

Клетки плотного пятна контролируют концентрацию NaCl в просвете канальца. Увеличение доставки и увеличение захвата NaCl в *macula densa* сопровождается высвобождением АТФ в окружающее внеклеточное пространство, где молекула подвергается деградации нуклеотидазами до аденозина. Аденозин является основным медиатором ККОС, действующим на A_1-рецепторы, расположенные в приносящей артериоле. Также предполагают, что аденозинтрифосфат сам по себе может иметь вазоконстрикторный эффект за счет действия на пуриновые рецепторы P2X, также расположенные в *vasa afferens*. Настройка механизма ККОС модулируется локально продуцируемыми ангиотензином II (АТ II), оксидом азота (NO) и эйкозаноидами.

Диспропорциональные изменения плазмотока и КФ могут возникать в результате одно- или разнонаправленных реакций приносящей и выносящей артериолы. В регуляции тонуса последней основную роль играет АТ II (*рис. 2.1*).

Гидродинамика КФ. Клубочковая фильтрация определяется результирующим градиентом гидростатического давления (Puf) и коэффициентом гломерулярного гидродинамического сопротивления (K_f) (*рис. 2.2*). Puf в свою очередь зависит от баланса гидростатического и онкотического давления между капилляром и пространством капсулы Боумена. Гидростатическое давление в начальных отрезках гломерулярных капилляров составляет около 60 мм рт. ст., в конечных — 55 мм рт. ст. и определяется разницей между давлением в приносящей и выносящей артериолах.

Ультрафильтрат изосмолярен плазме крови, содержит столько же низкомолекулярных продуктов и почти не содержит белковых молекул. Вследствие этого онкотическое давление в капсуле клубочка в норме близко к нулю, однако в просвете гломерулярных капилляров существенно и составляет около 25 мм рт. ст. По мере процессов ультрафильтрации (УФ) входящая в клубочек плазма концентрируется, что приводит к повышению онкотического давления (Ponc/gc) на выходе из клубочка до 35 мм рт. ст. (см. рис. 2.1). Чем больше почечный плазмоток, тем меньше повышение Ponc/gc.

K_f представляет собой отношение поверхности фильтрации (площади капилляров) к величине резистентности гломерулярного барьера. В физиологических условиях величина K_f постоянна, однако может изменяться при патологических процессах, нарушающих структуру гломерулярного барьера и мезангия.

КФ продолжается с некоторым снижением на протяжении всей длины капилляра клубочка, поскольку результирующее ультрафильтрационное давление остается

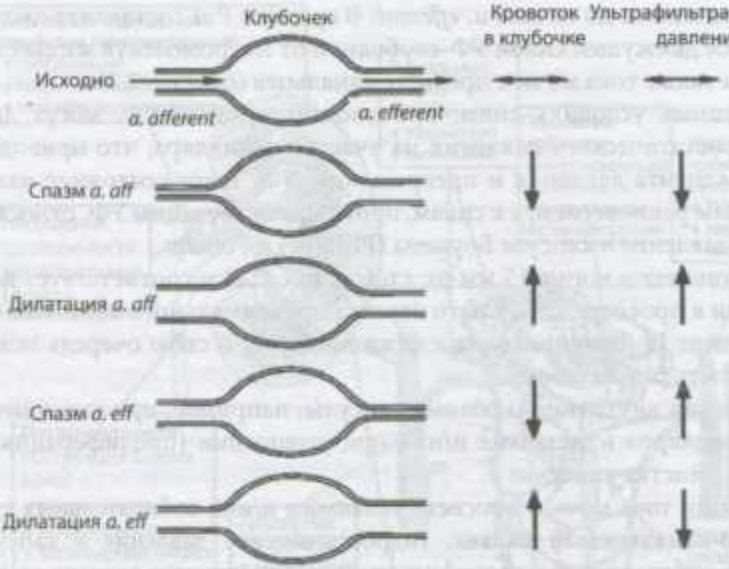


Рис. 2.1. Изменения гломерулярной гемодинамики и ультрафильтрации в зависимости от состояния приносящей (*a. afferent*) и выносящей (*a. efferent*) артериол; стрелки вниз указывают на снижение, стрелки наверх — на повышение

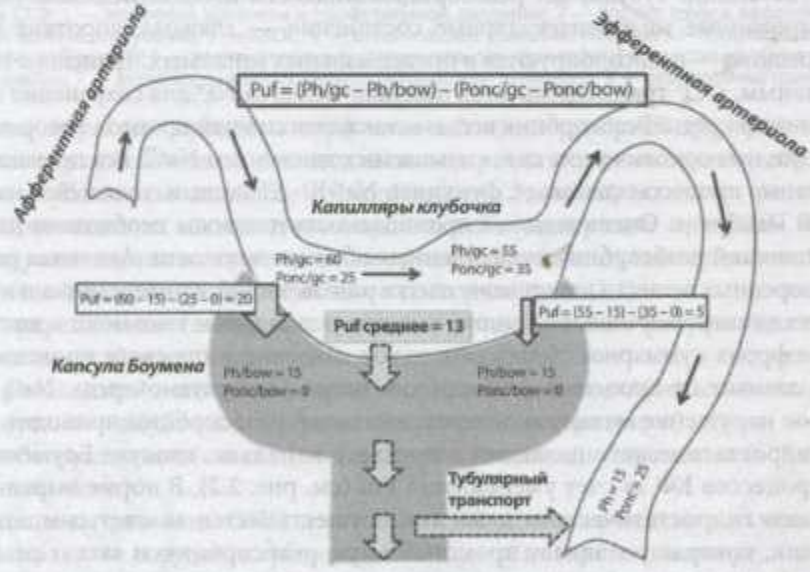


Рис. 2.2. Гидродинамика процессов ультрафильтрации в клубочке (значения указаны в мм рт. ст.; тонкие черные стрелки обозначают направление кровотока, толстые стрелки с пунктирным контуром — направления потоков ультрафильтрата). Клубочковая фильтрация определяется силами Старлинга и результирующим ультрафильтрационным давлением Puf (обозначены серыми стрелками со сплошным контуром) в соответствии с уравнением: Puf = (Ph/gc – Ph/bow) – (Ponc/gc – Ponc/bow), где Ph/gc и Ph/bow — гидростатическое давление в капилляре клубочка и капсуле Боумена, соответственно, а Ponc/gc и Ponc/bow — онкотическое давление в капилляре клубочка и капсуле Боумена в мм рт. ст., соответственно. Puf снижается от 20 до 5 мм рт. ст. в начальных и конечных отрезках капилляров клубочка из-за снижения Ph/gc и увеличения Ponc/gc. Это закономерно происходит в результате выхода жидкости из капилляра в пространство капсулы Боумена и увеличения концентрации альбумина в капиллярной крови. Черные стрелки — направление движения крови (другие пояснения в тексте)

положительным вплоть до начала *a. efferens*. В среднем Puf составляет около 13 мм рт. ст. и является движущей силой УФ-свободной от макромолекул жидкости в капсулу Боумена, а также тока мочи в просвете канальцев (см. рис. 2.2).

В определенных условиях силы, противодействующие КФ, могут достигать величины гидростатического давления на участке капилляра, что приводит к исчезновению градиента давления и прекращению УФ. Такое состояние называется фильтрационным равновесием, а к силам, противодействующим УФ, относятся гидростатическое давление в капсуле Боумена (Ph/bow) и Ponc/gc.

Ph/bow составляет в норме 15 мм рт. ст. (см. рис. 2.2) и соответствует давлению первичной мочи в просвете начального отрезка проксимального канальца. Очевидно, что повышение Ph/bow приводит к снижению КФ. В свою очередь повышение Ph/bow может быть результатом:

а) уменьшения внутреннего объема капсулы; например, при увеличении объема капилляров и мезангия и/или при утолщении (пролиферации) висцерального листка капсулы;
б) обструкции тока мочи в просвете канальцев и/или собирательных трубочек.

Клубочково-канальцевый баланс. Гидростатическое давление в капсуле Боумена — одна из определяющих ультрафильтрации, существенно зависит от давления первичной мочи в проксимальном канальце. В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется около 70% профильтровавшейся в клубочке воды, Na^+, Cl^-, K^+ и ряда других субстанций. Тубулярная реабсорбция жидкости изоосмотическая. Почти все профильтрованные низкомолекулярные соединения — глюкоза, короткие пептиды и аминокислоты — реабсорбируются в проксимальных канальцах. Транспорт Na^+ является активным, а Cl^- транспортируется пассивно вслед за Na^+ для сохранения электронейтральности среды. Реабсорбция воды — также пассивный процесс, который возникает в результате осмотических сил, вызываемых движением NaCl. Все проксимальные транспортные процессы связаны с функцией Na^+-K^+-АТФазы, находящейся на базолатеральной мембране. Очень высокая проницаемость для воды необходима для почти изоосмотической реабсорбции существенных объемов жидкости. Активная реабсорбция растворенных веществ делает мочу слегка разбавленной, а интерстициальную жидкость слегка гипертоничной. Очевидно, что при нормальном токе мочи в дистальных отделах нефрона суммарное гидростатическое давление в просвете проксимального канальца зависит от процессов реабсорбции ионов (в первую очередь, Na^+) и воды.

Острое нарушение механизмов проксимальной реабсорбции приводит к повышению гидростатического давления в просвете канальца, капсуле Боумена и снижению процессов КФ за счет уменьшения Puf (см. рис. 2.2). В норме выравнивание тубулярного гидростатического давления осуществляется за счет симпатической стимуляции, которая усиливает проксимальную реабсорбцию и захват реабсорбируемого объема перитубулярными капиллярами. Напротив, активация симпатической системы, повышенная проксимальная ретенция натрия может быть одним из механизмов адаптации, направленного на поддержание СКФ за счет снижения проксимального гидростатического давления в условиях гипоперфузии органа. Существенное значение имеет также сопротивление току мочи и последующее повышение давления мочи в просвете дистальных отделов нефрона — петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках, возникающее при нарушениях оттока мочи (интраренальной или постреальной обструкции).

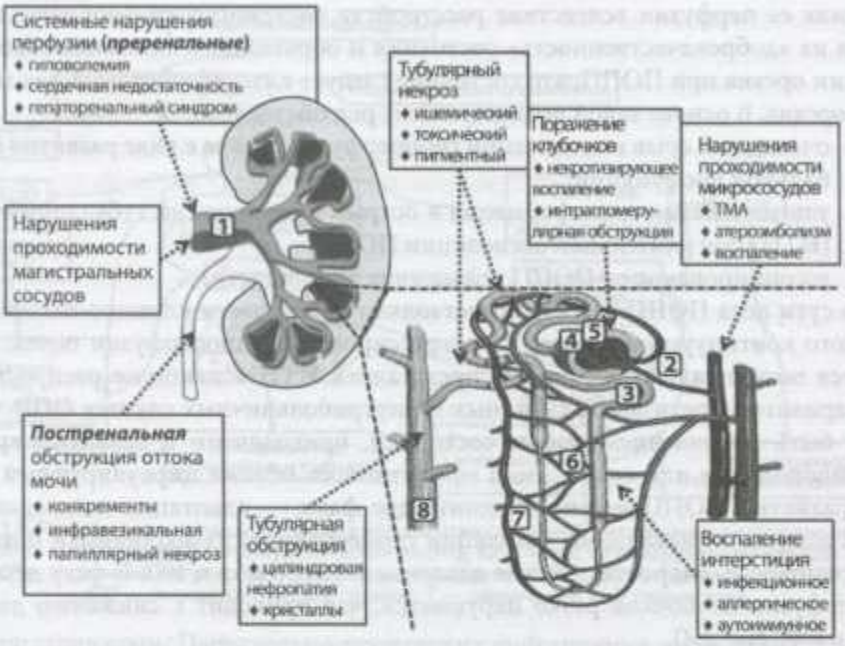


Рис. 2.3. Основные группы этиологических факторов развития ОПП. Цифрами отмечены основные факторы регуляции СКФ: 1 — почечный кровоток и перфузионное давление; 2 — баланс тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочка; 3 — ККОС; 4 — онкотическое давление плазмы; 5 — гидростатическое давление в капсуле Боумена; 6 — распределение внутрипочечного кровотока и интерстициальное гидростатическое давление; 7 — активность ионных каналов и транспорт мочевины; 8 — аквапорины/транспорт воды

Таким образом, процессы эффективной гломерулярной ультрафильтрации определяются состоянием и взаимодействием различных компартментов почки — сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция. Этим определяется разнообразие причин, приводящих к снижению клубочковой фильтрации при ОПП. Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой этиопатогенетической классификации данного состояния (*рис. 2.3*):

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 внутрипочечной 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.

2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия)

Термин *преренальное ОПП* (ПОПП) обозначает, что функция почек нарушена вследствие гемодинамических событий, происходящих вне органа. Преренальное ОПП традиционно считается физиологической реакцией почки на существенное

снижение ее перфузии вследствие расстройств системного кровообращения. Несмотря на «доброкачественность» состояния и обратимость снижения глобальной функции органа при ПОПП, это состояние следует классифицировать как повреждение органа. В основе такой позиции лежит ряд обстоятельств:

1) очевидный срыв компенсации гипоперфузии органа в виде развития его глобальной дисфункции;
2) ультимативная трансформация в острый ишемический тубулярный некроз (ИТН) при длительной экспозиции ПОПП;
3) ассоциированное с ПОПП повышение летальности.

По сути дела ПОПП и ИТН представляют собой части клинико-патофизиологического континуума развития и прогрессирования гипоперфузии почек. ПОПП является потенциально обратимой предстадией ИТН и наиболее распространенным вариантом среди внебольничных и внутрибольничных случаев ОПП. ПОПП может быть проявлением *любого* состояния, приводящего к развитию критической гиповолемии или сокращения эффективного объема циркулирующей крови.

В развитии ПОПП можно выделить две фазы — адаптации и дезадаптации. В фазе адаптации механизмы регуляции гломерулярной гемодинамики позволяют стабилизировать гидростатическое давление в клубочках и КФ. В фазу дезадаптации перфузия клубочков резко нарушается, что приводит к снижению давления крови и КФ (*рис. 2.4*).

Фаза адаптации. Начальная фаза ПОПП (фаза адаптации почки к нарушениям почечной гемодинамики) по сути является физиологическим ответом почки на сокращение эффективного объема внеклеточной жидкости. Относительная или абсолютная гиповолемия и снижение системного давления в артериальной системе активирует барорецепторы и прессорные системы. Стратегически действие этих механизмов направлено на поддержание АД, сердечного выброса, эффективного объема церебральной циркуляции и КФ (*рис. 2.5*).

Почки имеют систему защиты от пертурбаций системного кровообращения в виде ауторегуляции почечного кровотока и СКФ для поддержания уровня гломерулярного перфузионного давления в физиологическом диапазоне. При снижении давления в артериальной системе почек развивается постепенная дилатация прегломерулярных артериол, опосредованная внутренним миогенным механизмом, NO



Рис. 2.4. Фазы изменений гломерулярной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при преренальной азотемии (*a. aff* — приносящая артериола, *a. eff* — выносящая артериола, Pg — гидростатическое давление в капиллярах клубочка, N — норма, стрелки вниз и вбок — начальное снижение/без изменений, стрелки вниз — выраженное снижение)

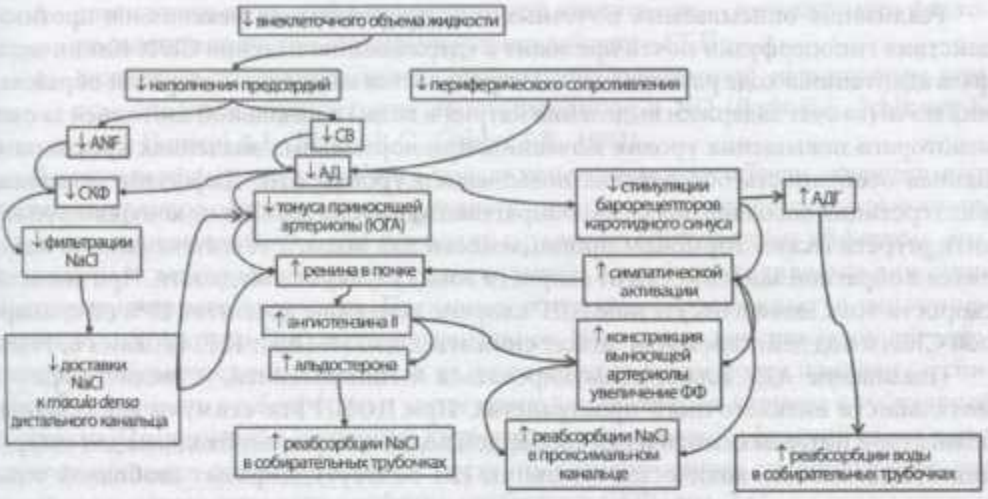


Рис. 2.5. Почечные механизмы адаптации к нарушениям системной гемодинамики и гипоперфузии (ANF — предсердный натрийуретический пептид, ЮГА — юкстагломерулярный аппарат, СВ — сердечный выброс, АД — артериальное давление, ФФ — фильтрационная фракция, АДГ — антидиуретический гормон), ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение

и простагландинами. Параллельно происходит констрикция выносящих артериол, которая модулируется в основном действием АТ II. Активация АТ II имеет критическое значение для адаптации внутрипочечного кровотока к условиям сниженной перфузии органа. Локальные гемодинамические эффекты АТ II связаны с действием на афферентные и эфферентные артериолы. В условиях умеренной гиповолемии/гипоперфузии АТ II вызывает сокращение выносящей артериолы в большей степени, чем приносящей. Градиент гидростатического давления в капиллярах клубочка увеличивается, что является основным механизмом поддержания клубочковой фильтрации, несмотря на некоторое снижение плазмотока и коэффициента ультрафильтрации. В результате возникают условия для поддержания эффективного гидростатического давления в капиллярах клубочка, являющегося основой ультрафильтрации (Blantz R.C., Konnen K.S., Tucker B.J., 1976).

Первичный механизм защиты от гипоперфузии почки срабатывает также на уровне канальцевой реабсорбции. Под действием симпатической активации АТ II, альдостерона и АДГ проксимальная и дистальная реабсорбция в канальцах существенно увеличиваются для поддержания эффективного ОЦК и компенсации первоначального снижения СКФ (Stephenson J.L., 1983).

Еще одним уровнем регуляции СКФ является механизм ККОС. В условиях острой гиповолемии и/или снижения перфузии почек адаптивное увеличение проксимальной реабсорбции ионов приводит к снижению тока мочи и концентрации хлорида в просвете части дистального канальца, прилежащего к *macula densa*. Как следствие происходит снижение сопротивления на уровне *a. afferens*, что дополнительно способствует поддержанию гломерулярной перфузии и СКФ (см. рис. 2.5).

Существенное значение в поддержании эффективного ОЦК имеет увеличение образования антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на гипотензию и гиповолемию. Действие АДГ на V_2-рецепторы приводит к увеличению опосредованной через аквапорин-2 реабсорбции воды в собирательных трубочках.

Реализация описываемых почечных и экстраренальных механизмов противодействия гипоперфузии почек приводит к сдерживанию падения СКФ. Клинически фаза адаптации в ходе развития ПОПП проявляется снижением скорости образования мочи (за счет задержки выделения натрия и воды) и начальной азотемией за счет некоторого повышения уровня мочевины при нормальных значениях креатинина. Данная особенность обусловлена повышением уровня АДГ. Диффузия мочевины в интерстиций сосочков почки из собирательных трубок зависит от контролируемой антидиуретическим гормоном проницаемости для воды, а ее интенсивность находится в обратной зависимости от скорости тока тубулярной жидкости. При высокой скорости тока мочи в отсутствие АДГ клиренс мочевины достигает 80% от суммарной СКФ, а под действием АДГ может снижаться до 25% (Badr K.F., Ichikawa I., 1988).

Повышение АДГ может стимулироваться и гиповолемией, и увеличением осмоляльности внеклеточного пространства. При ПОПП эти стимулы усиливаются облигатной потерей осмотически свободной воды, которая необходимы для экскреции существенного количества мочевины (20–30 г/сут). Дефицит свободной воды в свою очередь приводит к росту осмоляльности плазмы и усилению выработки АДГ. Формируется порочный круг ретенции мочевины в виде положительной обратной связи, где первоначальное увеличение концентрации мочевины приводит к дальнейшему нарушению ее мочевой экскреции (Stephenson J.L., 1983).

В целом можно представлять механизмы, направленные на снижение гломерулярной перфузии и СКФ, как своего рода защитные. Вместе с тем ресурсы такой защиты имеют пределы.

Фаза дезадаптации. Резервы физиологических механизмов ауторегуляции и поддержания СКФ могут быть исчерпаны при достижении максимально возможной степени прегломерулярной вазодилатации и постгломерулярной вазоконстрикции (см. рис. 2.4, 2.5). Такое развитие событий ожидаемо при прогрессировании гиповолемии и циркуляторных расстойств, приводящих к критическому уровню гипоперфузии почек, а также при дефиците или блокаде механизмов физиологической адаптации сосудов клубочка к гипоперфузии почки. Клиническими эквивалентами развития фазы дезадаптации ПОПП являются прогрессирующее снижение диуреза и развитие явной азотемии (включая повышение концентрации креатинина в циркуляции).

Предсуществующая хроническая дисфункция почек с уменьшением массы действующих нефронов, фармакологическая блокада сосудистых медиаторов (например, фармакологическая блокада синтеза простагландинов или компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС) представляют типичные клинико-физиологические ситуации дезадаптивной реакции почки на гипоперфузию. При недостаточной эффективности механизмов первичной защиты в терминах поддержания/стабилизации клубочковой фильтрации и/или прогрессирования циркуляторных расстройств происходит дальнейшая активация описанных выше нейрогуморальных механизмов, которые ответственны за физиологическую регуляцию СКФ в ответ на гипоперфузию почек (см. рис. 2.4 и 2.5). Это приводит к дезадаптационному ответу органа и вторичному снижению СКФ благодаря следующим механизмам:

- увеличению внутрипочечного образования АТ2, приводящее к дополнительному сокращению прегломерулярных артериол, снижению плазмотока, фильтрационной фракции и СКФ;

- увеличению почечной адренергической активности — независимого фактора вазоконстрикции, потенцирующего действие АТ II;
- снижению потенциала вазодилатации, опосредованной нарушенным внутрипочечным образованием простагландинов и NO (Badr K.F., Ichikawa I., 1988; Denicol A.L., Blantz R.C., Gabbai F.B., 1992).

В результате смещения баланса в пользу констрикции *aa. afferens* увеличивается прегломерулярное сопротивление, снижается плазмоток и гидростатическое давление в капиллярах клубочка, что приводит к падению СКФ. Другим эффектом, возникающим вследствие нарушения гемодинамики в клубочках, является снижение постгломерулярного кровотока. Последнее, очевидно, сопровождается снижением доставки субстратов и O_2 к эпителию канальцев. Нарушение внутриклеточной энергетики в тубулярных эпителиоцитах на фоне гипоперфузии почек приводит к снижению активности реабсорбции и увеличению концентрации хлорида в тубулярной жидкости. Последующая активация клубочково-канальцевой обратной связи через систему плотного пятна приводит к росту прегломерулярного сопротивления, вызывая дальнейшее снижение перфузии клубочка и СКФ (*рис. 2.6*).



Рис. 2.6. Механизмы вторичного снижения СКФ в фазе дезадаптации ПОПП (РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, Na — натрий, ККОС — механизм клубочково-канальцевой обратной связи, СНС — симпатическая нервная система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации)

Фаза дезадаптации является переходной к развитию острого ишемического тубулярного некроза. Границу между этими взаимосвязанными состояниями определяет целостность цитоскелета и полярность тубулярных эпителиоцитов (см. ниже). С физиологической точки зрения их нарушение свидетельствует о трансформации ПОПП в более глубокое повреждение, которое, однако, далеко не всегда бывает очевидным при попытках рутинной клинической диффдиагностики. В этом плане перспективными являются новые подходы, основанные на оценке молекул (биомаркеров), образующихся в эпителиоцитах канальцев в ответ на повреждение и их структурную перестройку.

2.3. 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 этой главе, 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 C. et al., 2014).

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.

2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз)

Начальными событиями в развитии ИТН являются изменения внутрипочечной гемодинамики в ответ на гипоперфузию почки, соответствующие ПОПП. Более длительная экспозиция ишемических изменений приводит к первичному ишемическому повреждению различных клеточных популяций и структурно-функцио-

нальным изменениям. Современные представления о патогенезе ИТН заключаются в том, что исходное ишемическое повреждение вызывает ряд *дезадаптивных* патофизиологических реакций со стороны органа, возникающих в реперфузионную фазу и усугубляющих исходное тубулярное повреждение. Эти реакции объединяются термином *ишемическое реперфузионное повреждение* (ИРП). Механизмы, лежащие в основе ИРП, могут приводить к более выраженной альтерации, нежели ишемия *per se*. При ограниченном воздействии ишемического фактора адаптивный ответ почки позволяет поддерживать функцию клеток и их целостность, как это случается в начальной стадии ПОПП. При более мощном или более длительном воздействии развивается дисбаланс O_2, повреждение клеток и их дисфункция — сначала снижение концентрирования/реабсорбции, затем СКФ, экскреторных и неэкскреторных функций почки, формирующих клиническую картину ИТН (*рис. 2.7, табл. 2.1*).

Вторичные дезадаптивные реакции почки, приводящие к усугублению ее дисфункции и снижению СКФ, заключаются в активации серии вторичных механизмов, опосредованных главным образом тремя клеточными популяциями: эндотелием сосудов микроциркуляции, тубулярным эпителием, иммунными клетками. Механизмы дезадаптивного ответа взаимосвязаны и включают в себя нарушение внутрипочечной гемодинамики, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, нарушения митохондриального метаболизма, канальцевую обструкцию, утечку электролитов и жидкости через тубулярную базальную мембрану в интерстиций (Molitoris B.A., 2003, Sharfuddin, A.A., Molitoris, B.A., 2011) (*рис. 2.8*).



Рис. 2.7. Схема узловых элементов патогенеза и терапии ИТН.
ПОПП — преренальное острое повреждение почек; ИТН — ишемический тубулярный некроз



Рис. 2.8. Схема развития и прогрессирования дезадаптивных реакций почки при ишемическом реперфузионном повреждении (по Sharfuddin A.A., Molitoris B.A., 2011, с изменениями)

Морфофункциональные изменения в почке при ИТН

Морфологические изменения при ИТН. В целом морфология ИТН вариабельна и определяется выраженностью и экспозицией ишемии, а также ответной реакцией клеточных популяций почки. Клеточная гипоксия и реоксигенация при сублетальной выраженности повреждения приводит к нарушениям клеточного цитоскелета. Прогрессирование ишемии (или летальное повреждение ЭК) приводит к морфологическим проявлениям ИТН, которые с функциональной точки зрения более значимы, и к программируемым клеточным событиям — некробиозу (некроптозу) и апоптозу.

На ранних стадиях повреждения или при сублетальном воздействии нарушения цитоскелета, интегрирующего стуруктуру и жизненно важные функции клетки, происходят за счет дефицита АТФ и проявляются деполимеризацией и разрывами молекулы F-актина, расположенного в апикальной части ЭК канальцев. Это событие приводит:

- к дестабилизации и дефрагментации клеточной мембраны с образованием мембран-связанных пузырьков, которые могут освобождаться в просвет тубул или подвергаться внутриклеточному процессингу;
- к нарушению плотных межклеточных контактов ЭК (с увеличением парацеллюлярного транспорта и утечкой ультрафильтрата в интерстиций);
- извращению полярности ЭК в виде перемещения β-интегрина и Na-K-АТФазы из нормального базолатерального расположения на апикальную мембрану.

Последнее на ранних этапах ИТН приводит к нарушению соединительных клеточных контактов, отслойке клеток от базальной мембраны, а также к появлению дополнительного экспорта Na^+ из ЭК в просвет канальцев и активации ККОС (одного из механизмов снижения КФ). ЭК проксимальных канальцев подвергаются отеку, теряют щеточную кайму, на которой образуются пузырьки из микроворси-

нок. Потерявшие связь с базальной мембраной клетки образуют цилиндры в просвете канальца.

Энергозависимый процесс апоптоза ЭК канальцев происходит в клетках, имеющих относительно умеренное снижение пула внутриклеточного АТФ. Апоптоз ЭК канальцев почки, как в других клеточных популяциях, запускается активацией протеолитических энзимов семейства каспаз. Апоптоз при ИРП реализуется через внутренний путь (митохондриальный) и внешний путь (через рецепторы клеточной смерти и каспазу-8). В развитии апоптоза существенную роль играет активация проапоптотического фактора p53 и NF-kB (Bonegio R., Lieberthal W., 2002).

К некрозу тубулярных ЭК при ишемии почки, который запускается активацией мембранных рецепторов (TNFR, Fas-лиганда, TLR и др.), приводит выраженное нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях с резким нарушением энергетических запасов. Формирующиеся при этом свободные радикалы кислорода повреждают цитоскелет и клеточные мембраны. Центральный момент в судьбе поврежденной клетки — процесс димеризации каспазы-8 (димерное состояние приводит к апоптозу, мономерное — к некроптозу или сохранению жизнеспособности клетки). Последующие молекулярные механизмы некроза ЭК канальцев опосредованы увеличением внутриклеточного Ca^{++}, активацией фосфолипаз и кальпаином (Sharfuddin A.A., Molitoris B.A., 2011; Giampietri C. et al., 2014).

Некробиоз при ИРП в основном является фокальным и достаточно ограниченным. Повреждение может захватывать различные тубулярные сегменты, но касается главным образом наружного мозгового слоя, а не проксимальных извитых канальцев. В наружном мозговом слое pO_2 существенно ниже, чем в коре почки, а метаболические потребности структур нефрона в этой зоне высоки, что обусловлено активными транспортными процессами. Эти особенности внутрипочечной микроциркуляции делают структуры нефрона, располагающиеся здесь, — прямой сегмент проксимального канальца (S3), толстое восходящее колено петли Генле (TAL) и медуллярные собирательные трубочки — наиболее уязвимыми для ишемии (Olsen T.S., Hansen H.E., 1990; Sharfuddin A.A., Molitoris B.A., 2011) (*рис. 2.9, цв. вкл.*).

Морфологические данные, полученные в результате прижизненной биопсии у больных с ИТН, показывают только умеренные очаговые некробиотические изменения в тубулярном эпителии, а также апоптоз с потерей части нормальных клеток в результате отслойки от базальной мембраны. В развернутой стадии ИТН появляются признаки повреждения сосудов, воспаления интерстиция, формирования цилиндров из десквамированного эпителия с расширением просвета канальцев как признака локальной мочевой обструкции.

Выраженность и распространенность морфологических изменений. В результате сосудистых катастроф и развития глубокой, тотальной/субтотальной ишемии почки некробиотические изменения приобретают распространенный характер с вовлечением кортикальных структур нефрона (*кортикальный некроз*). В большинстве таких случаев развивается терминальная почечная недостаточность, поскольку репаративные процессы становятся явно недостаточными для восстановления функции органа (см. табл. 2.1) (Rosen S., Stillman I.E., 2008).

Механизмы снижения СКФ при ИТН. Дисфункция канальцев и последующее снижение глобальной функции почек (СКФ, азотемия) развиваются задолго до появления очевидных некробиотических изменений и апоптоза эпителия. С другой

Таблица 2.1

Дисрегуляция почечной гемодинамики при различных сценариях ОПП при ишемии
(по Rosen S., Stillman I.E., 2008, с модификациями)

Почечная гемодинамика	Компенсирована	Дисрегуляция, декомпенсация	Тотальное/субтотальное прекращение кровотока
Клиническое состояние	Преренальное ОПП	ИТН	Кортикальный некроз (сосудистая катастрофа)
Морфология	Без изменений	Нарушения полярности ЭК, очаговый некробиоз (некроптоз)/апоптоз эпителия	Некроз (некроптоз) эпителия мозгового слоя с распространением на кору почки
Выраженность тубулярного повреждения (некроза/апоптоза)	–	+ (фокальное)	++ / +++ (субтотальное-тотальное)
Биомаркеры клеточного повреждения	Не повышены	↑–↑↑	↑↑↑
СКФ	↓–↓↓	↓–↓↓↓	↓↓↓ (вплоть до 0)
Распространенность	Часто	Реже	Редко

Примечание. ↑ — увеличение; ↓ — снижение. ОПП — острое повреждение почек; ИТН — ишемический тубулярный некроз; ЭК — эпителиоциты канальцев; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

стороны, фокальные изменения канальцев при ИТН сопровождаются выраженным снижением КФ при структурно интактных клубочках. Это объясняется важной ролью функциональных нарушений гломерулярной гемодинамики и нарушениями тока мочи в просвете канальцев (*рис. 2.10*).



Рис. 2.10. Механизмы снижения СКФ и диуреза при тубулярном некрозе

Острые изменения внутриклубочковой гемодинамики, приводящие к гломерулярной гипоперфузии, обусловлены двумя событиями: активацией миогенного рефлекса *aa. afferens* с увеличением прегломерулярного сопротивления и ростом постгломерулярного сопротивления вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (см. также рис. 2.4). Однако снижение СКФ при ИТН сохраняется и после восстановления кровотока, что отчасти связано с активацией механизма канальцево-клубочковой обратной связи через систему плотного пятна в результате резкого нарушения процессов тубулярной реабсорбции натрия и хлорида.

В поддержании снижения СКФ в фазу реперфузии (после восстановления кровотока) играют роль нарушения процессов образования мочи на уровне канальцев:

- утечка ультрафильтрата из просвета канальцев в интерстициальное пространство и венозную систему из-за нарушений цитоскелета, потери полярности и оголения тубулярной базальной мембраны вследствие отслойки лежащих на ней эпителиоцитов;
- интратубулярная обструкция тока мочи, возникающая в результате формирования в дистальных отделах нефрона цилиндров из десквамированных канальцевых клеток и приводящая к повышению давления мочи в вышележащих отделах нефрона и капсуле клубочка, к снижению градиента гломерулярного фильтрационного давления и к падению СКФ;
- альтеративные процессы, связанные с воспалением интерстиция, которые приводят к нарушениям кровотока в перитубулярных капиллярах, а следовательно, к увеличению постгломерулярного сопротивления (Rosen S., Stillman I.E., 2008) (см. рис. 2.10).

Перфузионный дисбаланс, микроциркуляция и эндотелий при ИТН. Структурные особенности и функции сосудов почек направлены на поддержание всех функций органа. Нарушения кровотока на любом его уровне играет важную роль в развитии и прогрессировании различных заболеваниях почек. При развитии ИТН снижение общего кровотока в почке достигает 50–60%; в фазе реперфузии диастолический кровоток в кортикальных сосудах микроциркуляции практически отсутствует или даже приобретает реверсивный характер, что указывает на резкое увеличение периферического сопротивления.

Различные структуры нефрона в разной степени адаптированы к гипоперфузии. Доступность кислорода (O_2) для медуллярного слоя почки имеет существенные лимиты, делая эту область более уязвимой для повреждения. Гипоксическая предрасположенность этой зоны обусловлена особой анатомией микроциркуляции, необходимой для поддержания условий концентрирования мочи, и высокими энергетическими запросами эпителия канальцев для поддержания реабсорбционных процессов. Чувствительность тубулярных эпителиоцитов в зоне *pars recta* к нарушению доставки O_2 и нутриентов обусловлена ограниченными возможностями переключения с окислительного на гликолитический путь энергетического метаболизма и анатомическими особенности кровоснабжения.

Локальные нарушения микроциркуляции в постгломерулярных сосудах в постишемическом периоде оказывают существенное влияние на выраженность снижения СКФ. Персистирующий дефицит кровотока в наружном мозговом слое связан с тубулярным повреждением, локальным воспалением интерстиция и сосудистыми нарушениями, которые приводят к снижению клубочковой фильтрации и поддер-

живают развитие ОПП после первичного ишемического эпизода (см. рис. 2.7–2.10) (Goligorsky M.S., 2005; Sutton T.A. et al., 2002). В целом сосудистый компонент патогенеза ОПП представлен вазоконстрикцией, эндотелий-лейкоцитарными взаимодействиями, нарушениями проницаемости сосудов и гиперкоагуляцией (*рис. 2.11*).

Вазоконстрикция. Эндотелий в норме определяет сосудистый тонус, функции лейкоцитов и гладкомышечных клеток (ГМК). Вазоконстрикция — стандартный дезадаптивный ответ почки на снижение перфузии с потерей способности к нормальной ауторегуляции кровотока. Эти нарушения сохраняются в течение нескольких дней после нормализации почечной перфузии и обусловлены изменениями содержания внутриклеточного кальция и дисфункцией NO-синтаз. Последняя приводит к дисбалансу между сосудосуживающими и сосудорасширяющими воздействиями в пользу первых. При повреждении эндотелия артериолы приобретают способность к более выраженному сокращению в ответ на увеличение локальной концентрации вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина II, тромбоксана A_2, простагландина H_2, лейкотриенов C4 и D4, аденозина) и симпатической стимуляции. Вазоконстрикция усиливается на фоне снижения образования поврежденными эндотелиоцитами NO и других вазодилататоров (ацетилхолина и брадикинина).

NO опосредует различные функции, включая вазодилатацию, образуясь под действием нескольких изоформ NO-синтаз (NOS): индуцибельной (iNOS) и постоянно экспрессируемых — нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NOS. Решающим моментом является дисбаланс между iNOS и eNOS. Активность первой при ишемическом повреждении увеличивается, а последней снижается. Активация iNOS и продукция NO могут проводить к образованию реактивных радикалов кислорода и азота (ROS и RNS соответственно) при ишемии органа. В этом случае NO быстро реагирует с O_2^- с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$) — потенциального оксиданта с OH^--подобной реактивностью при соединении с протоном (pK_a 7.49; ONOOH). Напротив, избирательное блокирование или делеция iNOS дают ренопротективный эффект при экспериментальной ишемии (Goligorsky M.S., Brodsky S.V., Noir E., 2004; Brooks D.P., 1996).

Дополнительным механизмом вазоконстрикции является ККОС (см. выше). Последний вызывает функциональное повышение прегломерулярного сопротивле-



Рис. 2.11. Схема основных клеточных событий и их последствий в перитубулярных капиллярах при ИТН

ния в результате активации *macula densa* из-за нарушения тубулярной реабсорбции и увеличения доставки Na^+ и Cl^- к дистальному канальцу. Вследствие активации ККОС снижается перфузия клубочка и, как следствие, величина СКФ.

Адгезия лейкоцитов к эндотелию обусловлена экспрессией молекул адгезии на поврежденных эндотелиоцитах, к которым относятся ICAM-1, P- и E-селектины, B7–1. Эти молекулы взаимодействуют с соответствующими лейкоцитарными рецепторами. Лейкоцитарная адгезия также может быть опосредована нарушениями эндотелиального гликокаликса, которые связаны с изменениями G-белков и вызывают активацию нисходящих сигналов с последующей адгезией лейкоцитов, детальные механизмы которой пока остаются неизвестными (Bonventre J.V., Zuk A., 2004).

Процессы прямого контакта лейкоцитов с эндотелием могут быть активированы хемоаттрактантами — C5a-фракцией комплемента и фактором, активирующим тромбоциты (PAF, platelet-activating factor).

Роллинг и активация лейкоцитов приводят к механическим нарушениям кровотока вплоть до обструкции, трансмиграции лейкоцитов в интерстиций, продукции цитокинов и формированию локального воспаления и усугублению вазоконстрикции. В результате адгезии лейкоцитов к эндотелию и их активации образуются разнообразные цитокины, обладающие в том числе и сосудистыми эффектами: фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкины (IL) -1β, -6, -12, -15, -18, -32, а также эндотелин. Вазоконстрикция наряду с окклюзией сосудов микроциркуляции из-за лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и активации коагуляционных процессов приводит к локальным нарушениям кровотока, в основном в наружном мозговом слое (Friedewald J.J., Rabb H., 2004).

Нарушения сосудистой проницаемости. Повышение проницаемости при ИТН вызвано комбинацией ряда факторов: разрывом монослоя гликокаликса и актинового цитоскелета, распадом периваскулярного матрикса, нарушением межклеточных контактов, усилением лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и выраженными нарушениями целостности соединительных контактов эндотелия сосудов микроциркуляции с нарушением межклеточных взаимодействий эндотелиоцитов и активацией матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (Basile D.P., 2007; Rabelink T.J., de Boer H.C., van Zonneveld A.J., 2010; Molitoris B.A., Sutton T.A., 2004). В результате воздействия ишемии барьерные функции эндотелия нарушаются в первые 2–4 ч реперфузии, достигая максимума в течение 24 ч. Последующее увеличение проницаемости микрососудов — одно из первичных механизмов, приводящее к локальной гемоконцентрации, снижению скорости кровотока и эритроцитарным капиллярным стазам (Sutton T.A. и соавт., 2003) (см. рис. 2.11).

Нарушения коагуляции. Эндотелий играет центральную роль в коагуляции благодаря своему взаимодействию с протеином С и тромбомодулином. Активированный протеин С имеет антитромботические и профибринолитические свойства, он поддерживает гомеостаз эндотелия (Gupta A. et al., 2009). Протеин С активируется тромбином, а скорость превращения усиливается в сотни раз при связывании с тромбомодулином — рецептором, расположенным на поверхности эндотелиоцитов. Активация протеина С комплексом тромбин-тромбомодулин может усиливаться при его связывании со своим рецептором на эндотелии (EPCR, endothelial protein C receptor).

При ИТН антикоагулянтные и противовоспалительные свойства этой молекулы снижаются из-за деградации протеина С, нарушения экспрессии EPCR и тромбо-

модулина. Поврежденные эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу, который амплифицирует каскад коагуляции благодаря приобретению выстилкой сосудов прокоагулянтных свойств (Sharfuddin A.A. et al., 2009).

Нарушения клеточного метаболизма при гипоксии и его молекулярные последствия. При неадекватной доставке O_2 клетки переключают энергетический метаболизм с аэробного на анаэробный. Гликолиз становится главным источником производимой клетками энергии. Но гликолиз — малоэффективный метод производства энергии, дающий только 2 моль АТФ на 1 моль глюкозы в сравнении с аэробным респираторным каскадом, который генерирует 36 моль АТФ.

Изменения энергетического метаболизма, оксиданты и антиоксидантная защита. Некробиотические изменения клеток при ОПП являются результатом продленной аноксии или тяжелой гипоксии — дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем. Устойчивость клеток к гипоксии различна и определяется метаболизмом и возможностями внутренних адаптивных механизмов. Сублетальная транзиторная гипоксия могла бы не иметь явных клинических последствий, если бы не сопровождалась постгипоксическим повреждением. Последнее возникает в результате изменений энергетического метаболизма, дисбаланса процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты (McCord J.M., 1985).

Увеличение образования ROS при гипоксии-реперфузии связано с активацией оксидаз: ксантиноксидазы (XO), альдегид- и NADPH-оксидаз. Митохондрии при ишемии-реперфузии могут образовывать избыток супероксида (O_2^-) и высвобождать пероксид водорода (H_2O_2). H_2O_2 обладает высокой диффузионной способностью, реагирует с белковыми молекулами и липидными компонентами мембран, приводя к снижению активности респираторной цепи в митохондриях, конверсии ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, нарушениям в системах антиоксидантной защиты, увеличению образования свободных радикалов с последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей.

В условиях гипоксии-реперфузии продукция ROS может резко увеличиваться за счет нарушения их обмена в митохондриях. Активность митохондриальных энзимов, включая цитохромоксидазу и Mn супероксоддисмутазу (Mn SOD), снижается при гипоксии, приводя к нарушениям метаболизма кислорода, увеличению ROS из-за отсутствия возможности для акцепции электронов (Fridovich I., 1978).

Геномная регуляция метаболизма клеток при ИТН. Ряд транскрипционных факторов (активатор протеин 1 — AP-1, EGR-1 — Early growth response protein 1), нуклеарный фактор-κB (NF-κB), IL-6 и некоторые митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) опосредуют индуцируемую гипоксией экспрессию специфических генов в различных клеточных популяциях, направленную на адаптацию клеток к гипоксии.

Одним из центральных моментов в адаптации клеток к гипоксии является стабилизация факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-α, hypoxia inducible factor alfa) с последующей транскрипционной активацией генов (Irani K., 2000; Semenza G.L., 2000). HIF-α имеет уникальные функции как глобальный регулятор O_2-зависимого гомеостаза.

Индукция HIF-α происходит в различных клеточных популяциях почки — в частности, в эндотелии и эпителиоцитах проксимальных канальцев. HIF-α, действуя как транскрипционный фактор, через активацию ряда генов увеличивает резистентность клетки к повреждению. К ключевым генам, связанным с выживаемостью клеток, относятся:

- гены эритропоэтина (EPO) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), обладающие самостоятельными клеточными эффектами;
- гены энзимов, связанных с переключением кислородного метаболизма на гликолитический путем геномной активации: лактатдегидрогеназы А (ЛДГ) и киназы 1 пируватдегидрогеназы (PDK1);
- гены энзимов и рецепторов, регулирующих действие аденозина, — одного из ключевых регуляторов сосудистого тонуса, играющего роль в торможении индуцированного ишемией воспаления.

Оперативная регуляция HIF осуществляется механизмом его гидроксилирования, катализируемым энзимом пролилгидроксилазой (PHD) и ингибирующим фактором (FIH-1). Применение PHD-ингибиторов — нового класса препаратов, проходящих сейчас клинические испытания, может стать одним из подходов патогенетического лечения ИТН.

Воспаление и механизмы иммунного ответа на ишемическое повреждение. В патофизиологии ИРП играют роль и врожденный, и адаптивный иммунные ответы. Врожденный иммунитет ответственен за ранние стадии повреждения и касается неантигензависимых механизмов вовлечения нейтрофилов, дендритных клеток (ДК), моноцитов-макрофагов, естественных киллеров (NK). Адаптивный (антигензависимый) иммунный ответ развивается в течение нескольких дней после инициального повреждения. Он включает созревание ДК и презентацию антигенов, Т-клеточную пролиферацию и активацию, взаимодействия Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунной системы (*рис. 2.12*).

Врожденный иммунный ответ. В значительной степени ответ почки на ишемию-реперфузию опосредован механизмами врожденного иммунитета, которая является

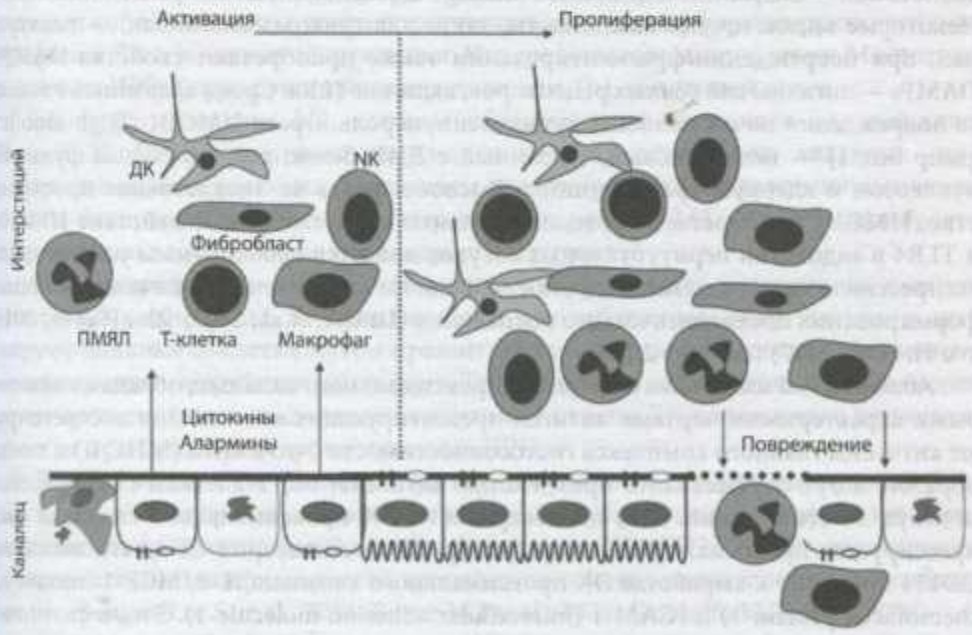


Рис. 2.12. Схема развития иммунного ответа при ИТН (ДК — дендритные клетки; NK — естественные киллеры; ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты; другие пояснения в тексте)

первой линией защиты от инфекционных агентов. В то же время собственные поврежденные клетки могут давать сигналы иммунной системе в отсутствии инфекции через ряд механизмов, вызывая асептическое воспаление. Эти механизмы включают в себя: изменение поверхности клеток с активацией комплемента; распознавание NK; экспрессию новых антигенов, вызывающих заинтересованность Т- и/или В-клеточного иммунитета (Linfert D. et al., 2009; Bonventre J.V., Zuk A., 2004).

Канальцевый эпителий играет самостоятельную роль в развитии иммунного ответа при ИТН. Тубулярные эпителиоциты — не только жертва, но и активный участник иммунно-воспалительного ответа почки на ИРП. Они продуцируют провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты, активирующие иммунные клетки: TNF-α, MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1β, TGF-β, RANTES и эпителиальный нейтрофил-активирующий протеин 78 (ENA-78).

ЭК также экспрессируют TLR (Toll-like receptors), комплемент и его рецепторы, а также молекулы ко-стимуляции, которые регулируют активность Т-клеток. Активация провоспалительных генов TLR4 и IRF1 (Interferon regulatory factor 1) на геномном уровне является одним из наиболее ранних событий, возникающим в ответ на внутриклеточное повреждение и генерацию ROS. Экспрессия TLR (2-го и 4-го типов) ЭК вызывает провоспалительный ответ, индуцируя высвобождение цито- и хемокинов, стимулируя миграцию иммунных клеток и опосредуя выраженность воспалительного повреждения. При ишемии почек TLR4 экспрессируется также на эндотелиальных клетках и нейтрофилах, что определяет его комплексное участие в механизмах дезадаптивного ответа.

Кроме того, через несколько часов после начального повреждения ЭК начинают выделять в экстрацеллюлярное пространство молекулы с провоспалительными свойствами — алармины или DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules). Некоторые внеклеточные компоненты, такие как гликозаминогликан, — гиалуронан, при повреждении/фрагментировании также приобретают свойства DAMPs. DAMPs — лиганды для разных рецепторов, включая TLR4. Среди аларминов в аспекте повреждения почек наиболее существенную роль играет HMGB1 (High mobility group box 1) — негистоновый, связанный с ДНК белок, регулирующий функцию нуклеосом и ядерную транскрипцию. Высвобождаясь во внеклеточное пространство, HMGB1 приобретает провоспалительные свойства. Взаимодействие HMGB1 и TLR4 в эндотелии перитубулярных сосудов является необходимым условием для экспрессии молекул адгезии и адгезии лейкоцитов к эндотелию на начальных этапах формирования постишемического воспаления (Lu C.Y. et al., 2007;. Zhu P. et al., 2013; Wu H. et al., 2007) (см. рис. 2.12).

Адаптивный иммунный ответ. ЭК проксимального канальца обладают некоторыми характерными чертами антиген-презентирующих клеток. Они экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (MHC II) и таким образом могут осуществлять презентацию антигена(-ов) Т-клеткам с экспрессией молекул ко-стимуляции. Так, на поверхности ЭК проксимального канальца экспрессируется провоспалительный рецептор CD40. Активация CD40 его лигандом CD154 приводит к выработке ЭК проксимального канальца IL-8, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Это, в свою очередь, может быть важным механизмом привлечения нейтрофилов и мононуклеаров в места повреждения ЭК и формирования воспалительной реакции. Связывание

CD40 с лигандом индуцирует образование ЭК хемотаксического фактора RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), которое усиливается на фоне продукции IL-4 и IL-13 Th2-субпопуляцией лимфоцитов. Также известно, что ИРП приводит к образованию ЭК B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) — молекул костимуляции, которые коррелируют с выраженностью воспаления и при взаимодействии с CD28 на Т-лимфоцитах, способствуя увеличению продукции провоспалительных цитокинов (Wahl P. et al., 2002; Deckers J.G. et al., 1998; Niemann-Masanek U. et al., 2002; Linfert D., Chowdhry T., Rabb H., 2009).

Роль иммунных клеток в составе воспалительного инфильтрата при ИТН. Состав воспалительного инфильтрата гетерогенен: нейтрофилы, моноциты/макрофаги, ДК и Т-клетки (см. рис. 2.12). Иммунные клетки играют двойную роль, привнося вклад в ИРП, но также участвуя в репаративных процессах в почке. Такой дуализм обеспечивается сосуществованием различных клеточных субпопуляций, обладающих своими функциональными особенностями.

Нейтрофилы после их адгезии к эндотелию (см. рис. 2.11–2.12) начинают накапливаться в интерстиции в результате трансэндотелиальной миграции, в течение получаса реперфузии. В интерстиции нейтрофилы выделяют протеиназы, миелопероксидазу, ROS и цитокины, что приводит к негативным эффектам в отношении сосудистой проницаемости, взаимодействия/интеграции эндотелия и ЭК, а также к прогрессированию повреждения (Linfert D., Chowdhry T., Rabb H., 2009; Jang H.R., Rabb H., 2009).

Моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Предполагается наличие двух подтипов циркулирующих *моноцитов*, играющих различную роль в ИРП, — M1 и M2. M1-моноциты мигрируют в почку в нормальных условиях вскоре после образования в костном мозге, образуя пул *резидентных* макрофагов и ДК. M2-подтип представляет собой моноциты, инфильтрирующие почку и дифференцирующиеся в макрофаги и ДК в условиях повреждения. Интерстиальные макрофагами M1-подтипа в ответ на ИРП формируют преимущественного Th1-иммунный ответ.

Макрофаги подтипа M2, которые образуются из моноцитов под действием IL-4, IL-13, IL-10, иммунных комплексов и кортикостероидов, являются «пропарационными» клетками, в основном стимулируя Th2-направление иммунного ответа. Экспрессия молекулярных маркеров макрофагов M2 в почке ассоциируется с процессами восстановления тубулярного эпителия.

Сеть макрофагов и ДК в нормальной почке служит для постоянного контроля клеточной микросреды. ДК активируются при тубулярном повреждении и активируют наивные Т-клетки путем презентирования антигенов, экспрессии молекул ко-стимуляции, выработки цитокинов. Таким образом, осуществляется взаимодействие врожденного и адаптивного иммунного ответа. ДК почки также принимают участие в репаративных процессах после ИРП.

В то время как $CD4^+$ Т-клетки при ко-стимуляции CD28 потенцируют ИРП, существуют регуляторные, «антивоспалительные» субпопуляции лимфоцитов. Предполагают, что регуляторные Т-клетки с фенотипом $CD4^+CD25^+Foxp3^+$, определяемые в воспалительном инфильтрате на третий-десятый день после ишемии, способствуют репарации (Lee S. et al., 2011; Burne M.J et al., 2001; Gandolfo M.T. et al., 2009).

Комплемент. Система комплемента (СК) дает существенный вклад в воспалительный компонент ИРП, который подтверждается значительным уменьшением

альтеративных процессов при блокаде его активации. Активация комплемента при ИТН происходит почти исключительно по альтернативному пути (176), а С3 — одна из острофазовых молекул, играет центральную роль в реперфузионном повреждении. СК вызывает экспрессию молекул адгезии на эндотелии. В почке большее значение имеет нейтрофильная инфильтрация, опосредованная С5а-фракцией комплемента. Особенностью ИРП почек является локальный синтез С3, клетками тубулярного эпителия и активированными макрофагами, в то время как роль С3 плазмы крови несущественна. Вместе с тем с механистических позиций С3 имеет ограниченные возможности участия в иммунном ответе интерстиция при ИРП из-за большой молекулярной массы (около 180 кДа) и ограниченного проникновения через стенку перитубулярного сосуда. Предполагают, что С3 действует как локальный регулятор клеточных реакций (Thurman J.M. et al., 2005).

2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)

Лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с преимущественным вовлечением разных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (*табл. 2.2*). Далее речь пойдет в основном о механизмах, предрасполагающих к развитию *токсического тубулярного некроза* (*ТТН*), который является результатом прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков. Аспекты лекарственного ОПП, касающиеся нарушений внутрипочечной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления интерстиция и клубочков, развития тромботической микроангиопатии, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, относятся к другим патофизиологическим вариантам ОПП, обсуждаемым в соответствующих разделах главы.

Почки в значительной степени предрасположены к действию токсинов. К факторам, определяющим уязвимость почек к токсическому повреждению, относятся следующие:

- большой объем кровотока и возможность доставки к органу больших количеств токсической молекулы;
- большая площадь контакта для абсорбции вещества или его проникновения в клубочках и канальцах;
- накопление в клетках эпителия за счет использования субстрат-специфичных транспортных систем;
- медуллярный противоточный механизм концентрирования мочи, предрасполагающий к увеличению концентрации токсинов в просвете канальцев;
- энзиматические процессы биотрансформации в ЭК с образованием токсичных продуктов метаболизма;
- высокая метаболическая активность канальцев, делающая их чувствительными к депривации кислорода и нарушениям энергетического обмена.

Почечные факторы нефротоксичности. Почечные факторы нефротоксичности связаны с механизмами, с помощью которых почки получают, метаболизируют и выделяют различные препараты и токсины (*рис. 2.13*).

Энергетика эпителиальных клеток и нефротоксичность. В значительной мере почки подвержены воздействию потенциальных нефротоксинов за счет высоких

Таблица 2.2

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 *a. afferens*	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации *a. 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



Рис. 2.13. Основные почечные факторы нефротоксичности ксенобиотиков в отношении тубулярного эпителия

темпов доставки лекарств и токсинов к органу. Между почечным кровотоком и потребностями органа в кислороде существует прямая связь. Результатом увеличения кровотока является увеличение образования первичной мочи и энергозависимых транспортных процессов в канальцах. Последнее требует повышения расхода кислорода в митохондриях для обеспечения адекватной реабсорбции.

Эффективность клеточной энергетики в нефроне определяется главным образом балансом доставки кислорода, содержанием АТФ, количеством митохондрий и активностью транспортных процессов. В значительной степени энергетические

потребности клеток нефрона зависят от транспорта натрия и Na/K-АТФазной активности, на которую приходится около половины потребности клетки в кислороде. Активность Na/K-АТФазы наиболее высока в толстом восходящем колене петли Генле и дистальном извитом канальце, промежуточная — в проксимальном извитом канальце и самая низкая — в собирательных трубочках. Плотность митохондрий также существенно различается в клетках разных отделов нефрона, являясь максимальной в ЭК толстого восходящего колена петли Генле и проксимального извитого канальца и минимальной в собирательных трубочках. Кроме того, для коркового слоя почки характерно аэробное окисление субстратов, преимущественно жирных кислот, а анаэробный метаболизм (гликолитический путь) типичен для медуллярной зоны. В целом эпителий петли Генле и проксимальных канальцев имеет высокий уровень энергозависимого транспорта (Na^+-K^+-АТФазы) и потребности в кислороде. Наружное мозговое вещество почки, где находятся толстое восходящее колено петли Генле и S3-сегмент проксимальных канальцев, функционирует в условиях относительно низкой доставки кислорода, что делает эту зону наиболее уязвимой к токсическому повреждению. В результате даже умеренные изменения кровотока или увеличение метаболизма, индуцированные действием нефротоксина, могут приводить к повреждению клеток, а предшествующая ишемия органа делает его более уязвимым к действию нефротоксинного агента (Perazella M.A., 2009; Cummings B.S., Schnellmann R.G., 2001).

Повреждение митохондрий является одним из основных механизмов нефротоксичности, который приводит к апоптозу и некрозу ЭК. Регуляция митохондриального метаболизма включает в себя по крайней мере следующие механизмы: доступность АДФ в пределах матрикса; доступность молекулярного кислорода; поддержание протонного электродвижущего градиента, достаточное количество восстановленных форм NADH, $FADH_2$, а также субстратов метаболизма. Нарушение любого из этих механизмов в результате действия ксенобиотиков может ограничивать эффективность продукции АТФ в митохондриях. Так, например, действие веществ, изменяющих проницаемость внутренней мембраны митохондрий для протонов, приводит к нарушению образования АТФ путем разобщения дыхательной цепи. Митохондриальные повреждение и дисфункция приводят к высвобождению ионов кальция в цитозоль клетки и активации свободнорадикального окисления. Снижение продукции АТФ в результате изменений митохондриального метаболизма свойственно ряду нефротоксических молекул: аминогликозидам, цисплатину, хлориду ртути, малеиновой кислоте.

Фактор концентрирования мочи. Фактором, который усиливает почечную нефротоксичность, является высокая концентрация исходных соединений и их метаболитов, образующаяся в мозговом веществе и интерстиции при концентрировании мочи. Повышенные концентрации токсинов в ткани почек могут приводить как к прямому повреждению органа, так и к ишемическому повреждению в результате дисбаланса синтеза вазоактивных веществ, таких как простагландины и тромбоксан.

Биотрансформация лекарственных средств, ксенобиотиков и других веществ в почках несколькими ферментными системами, в том числе CYP450 и флавинсодержащими монооксигеназами, способствует образованию токсичных метаболитов и активных форм кислорода. Наличие этих побочных продуктов метаболизма изменяет баланс образования свободных радикалов, приводит к истощению антиок-

сидантной защиты и окислительному стрессу. Последний вызывает алкилирование или оксисление нуклеиновых кислот, разрывы ДНК, повреждение белковых молекул, перекисное окисление липидов, перекисное окисление липидов.

Токсическое повреждение клеток проксимальных канальцев в значительной мере опосредовано интенсивными процессами поглощения потенциальных токсинов и лекарств транспортными системами, располагающимися и на апикальной, и на базолатеральной стороне клеток. Через апикальную мембрану путем эндоцитоза и другими путями транспорта осуществляется доставка в клетку поликатионных аминогликозидов, тяжелых металлов, различных сложных сахаров и крахмалов. Доставка эндогенных и экзогенных органических ионов (анионы и катионы) в эпителий проксимального канальца происходит через базолатеральную мембрану из перитубулярных капилляров (Perazella M.A., 2009; Cummings B.S., Schnellmann R.G., 2001).

Лекарственные факторы нефротоксичности и гетерогенность повреждения. Вследствие существенных различий клеточных структур нефрона, их функций и метаболизма их реакция на токсическое повреждение гетерогенна. Концентрации ксенобиотиков и их метаболитов существенно различаются в компартментах почки. Это же касается внутриклеточного распределения, например, в органеллах (лизосомах, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме), где токсические эффекты могут быть более выражены, чем в цитозоле клеток. Кроме того, цитотоксическое действие может проявляться на уровне мембран с нарушением топологии поверхности, полярности клеток и соответствующих функциональных (в основном транспортных) нарушений. Более глубокое повреждение приводит к нарушениям межклеточной интеграции и развитию необратимых изменений — некробиоза и апоптоза.

Процессы токсического воздействия многоступенчаты и определяются транспортом веществ в клетку с образованием промежуточных метаболитов. Многие химические вещества, не вызывая прямого повреждения, могут опосредовать свое действие через внутриклеточное энзиматическое образование более агрессивных промежуточных продуктов метаболизма. В результате гетерогенность токсического повреждения почки во многом определяется распределением специфических энзимов в различных анатомических структурах (кора, мозговой слой) и клеточных популяциях органа.

При попадании ксенобиотика в клетки ЭК их повреждение может происходить по трем основным путям:

1) прямое взаимодействие вещества с внутриклеточными или мембранными структурами;
2) образование метаболитов более активных химически, чем исходное вещество, вызывающих повреждение за счет образования свободных радикалов и (или) образования ковалентных связей с макромолекулами клетки;
3) снижение уровня защитных механизмов, связанных с клеточным метаболизмом вещества.

Увеличение экспозиции (длительности терапии, доз) потенциально токсичных веществ усиливает вероятность повреждения почек. Повреждение почек могут вызвать экзогенные вещества и их метаболиты с низкой растворимостью в моче. К ним относятся, например, такие препараты, как ацикловир, метотрексат, сульфадиазин, индинавир, атазанавир и растворы фосфата натрия для приема внутрь. В этом случае такие факторы, как pH мочи, скорость тока мочи, скорость введения и доза ве-

щества (высокий пик концентрации в сыворотке и моче) влияют на процессы его преципитации и образования кристаллов дистальных отделах нефрона.

Значение может иметь заряд молекулы. Так, аминогликозиды с большим положительным зарядом имеют повышенную нефротоксичность, очевидно, из-за усиления взаимодействия с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и мегалином. Комбинации препаратов также повышают риск развития нефротоксичности. К таким примерам относятся сочетания аминогликозидов и цефалотина, нестероидных противовоспалительных (НПВП) и рентгеноконтрастных препаратов, цисплатины и аминогликозидов. Различные препараты и эндогенные молекулы могут конкурировать за транспорт белков в клетках проксимальных канальцев, тем самым снижая элиминацию и повышая внутриклеточную концентрацию препарата, что способствует развитию нефротоксичности. Некоторые лекарства и токсины обладают высокой нефротоксичностью благодаря реализации специфических механизмов клеточной альтерации (Schnellmann R.G., Kelly K.J., 1999).

К основным инициальным механизмам токсического повреждения тубулярных ЭК относятся: деградация фосфолипидов мембран и накопление липидных метаболитов; активация протеаз и эндонуклеаз; нарушения образования АТФ в митохондриях и энергетический дефицит клетки; нарушения проницаемости клеточных мембран; изменения содержания внутриклеточного кальция; повреждение цитоскелета и органелл (митохондрий, лизосом, ЭПР). Реализация этих механизмов приводит к запуску вторичных клеточных сигналов, приводящих к развитию апоптоза и/или некробиотических изменений ЭК. Существует достаточно отчетливая связь между концентрацией токсического вещества и фенотипом морфологических изменений: низкие концентрации проводят преимущественно к апоптозу, высокие — к некробиотическим изменениям. Фенотип клеточной гибели также зависит от энергетического состояния клетки и резервов АТФ, поскольку запуск апоптоза, в отличие от некроза, энергетически зависим. Когда резервы АТФ исчерпаны, механизмы клеточной смерти переключаются с апоптоза на некробиоз.

Для многих нефротоксинов пусковые механизмы повреждения мультифакториальны и включают в себя взаимодействие нескольких метаболических и сигнальных путей, что приводит к потенциированию повреждения (Quiros Y. et al., 2011).

Типичные примеры «облигатных» нефротоксинов включают аминогликозиды (в частности, неомицин), амфотерицин В, полимиксины, противовирусные агенты — адефовир и цидофовир (см. табл. 2.2) (Perazella M.A., 2009; Cummings B.S., Schnellmann R.G., 2001).

Аминогликозиды — это классические нефротоксины. Накопление в высоких концентрациях в лизосомах и последующий выход в цитоплазму клеток способствует альтерации и разрыву фосфолипидных мембран, развитию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, индуцируя некроз и апоптоз ЭК проксимальных канальцев.

Амфотерицин повреждает клеточные мембраны с увеличением проницаемости для катионов, что приводит к тубулярной дисфункции из-за нарушения осмотического равновесия, отека и лизиса эпителиальных клеток.

Нефротоксичность антибактериальных препаратов из группы полимиксина В связана с (D)-аминами и жирными кислотами, которые увеличивают проницаемость мембран, вход в клетку катионов, приводя к ее отеку и лизису.

Токсичность ациклических нуклеотидных фосфонатов, поступающих в клетку через базолатеральный транспортер органических анионов (OAT1), связана с различными механизмами клеточного повреждения. Для адефовира характерно повреждение митохондрий в виде набухания, спадения крист, извитости контуров в результате ингибирования митохондриальной ДНК-γ-полимеразы. Цидифовир при взаимодействии с фосфохолином образует аналог 5-дифосфохолина цитидина, который связан с нарушениями синтеза/деградации мембранных фосфолипидов и развитием повреждения проксимальных канальцев. Тенофовир нарушает клеточную энергетику на уровне митохондрий и других внутриклеточных процессов (Evenepoel P., 2004; Gurevich F., Perazella M.A., 2009; Markowitz G.S., Perazella M.A., 2005).

Частные примеры реализации патофизиологических механизмов нефротоксичности различных лекарств суммированы в *табл. 2.3*.

Таблица 2.3

Некоторые частные варианты токсического повреждения канальцевого эпителия ксенобиотиками

Препарат	Механизмы токсического повреждения канальцевого эпителия	Другие механизмы в развитии ОПП
Аминогликозиды	Повреждение тубулярного эпителия проксимальных канальцев вследствие накопления в мембранах, цитозоле и органеллах клеток	Активация мембранного кальций-чувствительного рецептора (CaSR) — запуск клеточной смерти. Активация апоптоза из-за высвобождения лизосомальных катепсинов, нарушения транспорта белков в эндоплазматическом ретикулуме. Фосфолипидоз (связывание с мембранными фосфолипидами с нарушениями проницаемости). Повреждение митохондрий (нарушение энергетики, апоптоз)
Рентгено-контрастные препараты	Повреждение канальцев вследствие повышения потребности в кислороде и энергии на фоне контраст-индуцированного увеличения гломерулярного кровотока и первичного ультрафильтрата, свободнорадикального окисления	Ишемия почек в результате дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилятирующих влияний (простагландинов, оксида азота, аденозина, предсердного натрийуретического пептида и эндотелина), ишемия усиливается на фоне: а) осмотического диуреза и дегидратации при применении контрастных веществ с высокой осмолярностью; б) активации ККОС за счет гидролиза АТФ и образования аденозина (афферентный вазоспазм)
Амфотерицин В	Повреждение клеточных мембран в результате связывания со стеро-	Ишемический компонент ОПП возникает вследствие афферентной вазо-

Продолжение

Окончание табл. 2.3

Препарат	Механизмы токсического повреждения канальцевого эпителия	Другие механизмы в развитии ОПП
	лами в их составе с нарушением интеграции и проницаемости. Повреждение разных тубулярных сегментов: проксимальных канальцев, медуллярной части восходящего отдела петли Генле, собирательных трубочек; электролитные нарушения — потеря Na^+, K^+ и Mg^+, развитие дистального тубулярного ацидоза из-за утечки ионов водорода в собирательных трубочках	констрикции и снижения гломерулярной перфузии. Увеличение афферентной вазоконстрикции на фоне активации ККОС вследствие потери Na^+ в дистальном канальце
Цисплатина	Преимущественное повреждение проксимального тубулярного эпителия возникает как следствие грубых нарушений энергетического обмена клеток, разобщения окислительного фосфорилирования вследствие связывания с внутриклеточными белками. Повреждение дистальных и проксимальных канальцев в результате образования свободных гидроксильных радкалов при замещении хлорида в cis-позиции водой	Транспорт в клетки проксимальных канальцев через транспортер органических катионов — OCT2. Индукция разных путей апоптоза: внешний путь с экспрессией «рецепторов смерти» (TNF-α_1 и TNF-α_2) и Fas-лиганда; митохондриальный путь апоптоза — белки семейства Bcl-2 (Bax и Bak), ЭПР-зависимый апоптоз (каспазный). Типична потеря магния с мочой вследствие активации потенциалзависимого магниевого канала (TRPM6)
Ингибиторы кальцинейрина	Прямое сублетальное повреждение тубулярных эпителиоцитов с развитием изометрической вакуолярной дистрофии эпителия вследствие блокады клеточного цикла (аккумуляция p53), экспрессии белков теплового шока, снижения NO, увеличение содержания внутриклеточного кальция	Вазоконстрикция приносящей артериолы с гломерулярной и постгломерулярной ишемий — главный механизм ОПП. Повреждение эндотелия на фоне ишемии, увеличение агрегации тромбоцитов, активация протромботических факторов — развитие ТМА
Изофосфамид	Прямая нефротоксичность в отношении тубулярного эпителия проксимального канальца, обусловленная токсическим метаболитом — хлорацетальдегидом	Генерализованная тубулярная дисфункция приводит к потере глюкозы, аминокислот, бикарбоната, фосфата, калия — развитие синдрома Фанкони, проксимального тубулярного ацидоза
Фоскарнет	Отсутствие явного повреждения клеток при конкурентной блокаде проксимальной реабсорбции фосфата и развитии гипофосфатемии	ОПП связана с развитием интерстициального нефрита и обструкции канальцев кристаллами; связывание кальция фоскарнетом может быть источником гипокальциемии

Препарат	Механизмы токсического повреждения канальцевого эпителия	Другие механизмы в развитии ОПП
Цидифовир, адефовир	Прямое избирательное повреждение проксимальных канальцев после поступления в клетки через транспортер органических анионов (OAT1) в результате ингибиции митохондриальной ДНК-полимеразы с последующими структурными и функциональными нарушениями митохондрий	Активация апоптоза эпителия за счет митохондриальных факторов. Снижение реабсорбции транспортных белков, глюкозы, аминокислот, фосфата, синтеза кальцитриола
Ацетаминофен	Повреждение тубулярного эпителия вследствие связывания SH-группы токсичного печеночного метаболита (N-ацетилимидохинона) с внутриклеточными белками и оксидативного повреждения	Развитие ОТН при употреблении значительной кумулятивной дозы (> 15 г), что приводит к снижению глютатиона (естественного инактиватора N-ацетилимидохинона); алкоголь выраженно потенцирует действие ацетаминофена на почки
Этиленгликоль	Прямая токсичность в отношении тубулярного эпителия метаболитов гликоальдегида и глиоксилата	Интратубулярная обструкция кристаллами оксаловой кислоты (продукта дальнейшего метаболизма). Метаболический ацидоз с увеличением анионного промежутка, осмолярный промежуток плазмы
Тяжелые металлы (ртуть, кадмий, свинец)	Повреждение проксимальных канальцев за счет блокады респираторной цепи в митохондриях, образования свободных радикалов, активации каспаз и апоптоза, связывания с SH-группами белков, ингибирования Na^+-K^+-АТФазы, стимуляции MAP-киназ, разрыва плотных парацеллюлярных контактов	Активация мембранного кальций-чувствительного рецептора (CaSR) — запуск клеточной смерти (свинец)
Осмотические агенты (маннитол, низкомолекулярные декстраны, в/в иммуноглобулины)	Развитие осмотического «нефроза» проксимальных канальцев вследствие аккумуляции осмотически активных молекул	Вторичная афферентная вазоконстрикция вследствие нарушения всасывания Na и Cl
Сульфопрепараты, ацикловир, индинавир	Прямая нефротоксичность отсутствует	ОПП в результате кристаллизации мочи и интратубулярной обструкции; реже — развитие интерстициального нефрита

2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз

Под пигментным ОТН понимают ситуации повреждения почек на фоне внутрисосудистого гемолиза и рабдомиолиза. Острая и хроническая нефротоксичность гемопротеинов хорошо известна. Гемоглобин и миоглобин могут привести к ОПП с помощью следующих основных механизмов:

а) прямая цитотоксичность с развитием некробиотических изменений ЭК;
б) снижение почечной перфузии (см. ИТН);
в) внутриканальцевая обструкция, которая формируется в результате взаимодействия белков гема с протеином Тамма–Хорсфалла и образования цилиндров в просвете канальцев (Nath K.A., Murali N.S., 2009; Tracz M.J., Alam J., Nath K.A., 2007).

ОПП на фоне внутрисосудистого гемолиза. Причины развития внутрисосудистого гемолиза разнообразны:

- переливание несовместимой крови;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с оксидативным стрессом;
- синдромы фрагментации эритроцитов (ТМА);
- аутоиммунные реакции;
- лекарства и инфекции;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- маршевая гемоглобинурия;
- нестабильные формы гемоглобина;
- протезы клапанов сердца.

Гемоглобин высвобождается в плазму из фрагментирующихся эритроцитов. В плазме гемоглобин формирует комплекс с гаптоглобином. Размеры комплекса достаточно велики, чтобы пройти через клубочковый фильтр, поэтому они в основном поглощаются ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки и костного мозга.

При выраженном гемолизе, когда гаптоглобин плазмы полностью насыщается гемоглобином, свободный гемоглобин плазмы диссоциирует из своего обычного тетрамерного состояния в димерные комплексы. Димерный гемоглобин, имея более низкую молекулярную массу, фильтруется в клубочках более легко, чем тетрамерный. После фильтрации гемоглобин реабсорбируется в проксимальных канальцах через систему рецептора мегалина-кубилина, которая присутствует на апикальной поверхности этих клеток. Внутриклеточный гемоглобин затем распадается на гем и глобин. Увеличение внутриклеточного содержания гема потенциально цитотоксично. Цитотоксические эффекты больших количеств гема возникают из-за его липофильных, окислительных, провоспалительных эффектов и индукции апоптоза. В плазме и внутриклеточных мембранах гем может окислять липиды, денатурировать белки и нарушать целостность цитоскелета. Гем также может привести к снижению активности цитозольных ферментов, включая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и глутатионредуктазу, активировать связанные с повреждением клетки энзимы, такие как каспазы и катепсины, приводя к апоптозу. Показано, что гем также может вызывать окислительную денатурацию ДНК (Nath K.A., Murali N.S., 2009).

Митохондрии наиболее уязвимы к гемопротеид-индуцированному повреждению клеточными структурами. В этих органеллах значительно увеличивается содержание гема, действие избыточных концентраций которого связано с нарушением функционирования респираторной цепи. Повреждения митохондрий проявляется развитием аутофагии с формированием типичных внутриклеточных вакуолей. Такую подверженность к гем-индуцированому повреждению связывают с нарушением богатых липидами мембран митохондрий и резкому усилению токсичности свободных радикалов, образующихся в митохондриях в присутствии гема.

После воздействия гемопротеинов в почках в результате активации нуклеарного транскрипционного фатора NF-κB заметно повышается экспрессия MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1) и трансформирующего фактора роста β_1 (TGF-β_1). MCP-1 и TGF-β_1, как известно, являются мощными стимулами для развития инфильтрации моноцитами/макрофагами и фиброза соответственно. Активация MCP-1 и TGF-β_1 и нисходящих сигнальных путей может быть причиной развития хронического повреждения почек и нефросклероза при повторных эпизодах или персистирующем гемолизе. Один из механизмов индукции данных цитокинов — окислительный стресс, катализируемый гемом как таковым или свободным железом (Nath K.A., Murali N.S., 2009; Tracz M.J., Alam J., Nath K.A., 2007).

Гем распадается под действием индуцибельной изоформы гемоксигеназы (HO-1), содержащейся в ЭК проксимальных канальцев, с использованием кислорода и NADPH. Активатором гемооксигеназной активности в почках является сам гем. Индукция HO-1 сопровождается также образованием монооксида углерода (CO) и железа в результате катализа гема в биливердин, а также увеличением синтеза ферритина. Этот множественный ответ приводит одновременно к деградации гема под действием HO-1 и связывания железа ферритином, тем самым минимизируя цитотоксическое воздействие и гема, и каталитически активного свободного железа. По-видимому, этот и ряд других потенциальных ренопротективных механизмов, связанных с активностью HO-1, делает клиническое течение ОПП на фоне гемолиза относительно благоприятным, а в значительной доле случаев ОПП не развивается вообще, несмотря на выраженный распад эритроцитов в циркуляции.

Также в развитии ОПП при внутрисосудистом гемолизе существенное значение могут иметь ишемические изменения вследствие дисфункции эндотелия и нарушения микроциркуляции (в том чиле почечной). Повреждение эндотелия проявляется спазмом микрососудов и фокальным тромбообразованием в результате снижения образования NO, активации эндотелина-1, аргиназы на фоне оксидативного повреждения эндотелиоцитов свободным железом и гемом.

ОПП на фоне рабдомиолиза. Рабдомиолиз — одна из причин развития специфического варианта ОПП. Основные состояния, которые могут привести к развитию рабдомиолиза, приведены в *табл. 2.4*.

После воздействия повреждающего фактора начальный этап развития рабдомиолиза — деплеция АТФ. Глобальное нарушение энергетики миоцитов приводит

Таблица 2.4

Основные типы и причины рабдомиолиза

Типы повреждения	Наиболее частые причины
Травматическое повреждение	Обширные механические травмы, раздавливание, электротравма
Нетравматическое повреждение	Тяжелые нагрузки, ишемия, тепловой удар, длительная иммобилизация, воспаление
Химическое повреждение	Кокаин, героин, алкоголь, статины
Электролитный дисбаланс	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипофосфатемия
Генетические заболевания мышц	Дефицит гликолитических энзимов, нарушения липидного метаболизма



Рис. 2.14. Общая схема развития рабдомиолиза
(H⁺ — протон, Ca — кальций, Na — натрий, АТФ — аденозинтрифостат; другие пояснения в тексте)



Рис. 2.15. Схема развития повреждения почек при рабдомиолизе
(Mb — миоглобин; THP — белок Тамма–Хорсфалла; ЭК — эпителиальные клетки канальцев; ДК — дистальный каналец; ОПП — острое повреждение почек)

к дисфункции центральных транспортных систем клеток — Na/K-АТФазы и Ca-Na-обменника, а также увеличению содержания внутриклеточного кальция. Образующийся в результате последующей деструкции мышечных клеток миоглобин начинает поступать в системную циркуляцию (*рис. 2.14*).

Циркулирующий миоглобин легко фильтруется через гломерулярную базальную мембрану. Его патологические почечные эффекты связаны с тремя основными механизмами: гемопротеид-индуцированной цитотоксичностью в отношении эпителиоцитов, цилиндровой внутритубулярной обструкцией и почечной вазоконстрикцией с уменьшением локального кровообращения (*рис. 2.15*).

Деградация миоглобина в просвете канальцев приводит к освобождению свободного железа, а последнее при взаимодействии с кислородом катализирует образование свободных радикалов — мощного фактора клеточного повреждения. Кроме того, гем миоглобина сам по себе индуцирует перекисное окисление липидов и повреждение почек. Следует отметить, что при отсутствии гиповолемии и ацидурии гемопротеиды имеют минимальный нефротоксический эффект. Напротив, при гиповолемии, обезвоживании и ацидурии создаются «благоприятные» условия для реализации механизмов миоглобинурического повреждения почек.

Существенным в патогенезе ОПП при рабдомиолизе считают ишемический компонент. Он возникает в результате секвестрации жидкости в поврежденной мышечной ткани и развития относительной гиповолемии. Кроме того, высвобождение свободного миоглобина потенциирует почечную вазоконстрикцию на фоне гиповолемии и активируют каскад цитокинов. Этот эффект, возможно, связан со снижением оксида азота и активацией рецепторов эндотелина вследствие индукции свободнорадикального окисления, индуцированного белком гема (Holt S., Moore K., 2000, Bosch X. et al., 2009).

Уровень миоглобина в моче пропорционально возрастает по мере ее концентрирования, что способствует образованию цилиндров. Формирование цилиндров, состоящих из миоглобина и белка Тамма–Хорсфалла, приводит к тубулярной обструкции. Вполне естественно, что системное обезвоживание, гиповолемия и почечная вазоконстрикция — факторы, снижающие скорость потока мочи в нефроне и увеличивающие реабсорбцию воды, — способствуют этому процессу. К дополнительным факторам, которые способствуют процессам тубулярной обструкции, относятся:

а) образование при рабдомиолизе больших количеств мочевой кислоты и, соответственно, нарастание ее экскреции с мочой;
б) низкий pH канальцевой мочи, часто возникающий из-за системного ацидоза (Zager R.A., 1996).

2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе

Стадия разрешения характеризуется обратным регрессом описанных изменений и появлением признаков регенераторных реакций эпителия. ЭК проксимальных канальцев способны к восстановлению путем регенерации и пролиферации после повреждения. Эпителиоциты, находящиеся в наружном слое коры, имеют, как правило, сублетальную степень повреждения и восстанавливаются после адекватной реперфузии. Можно выделить четыре основных этапа в процессе гибели части клеточной популяции и ее регенерации (*рис. 2.16*). *Первый этап* состоит из смерти

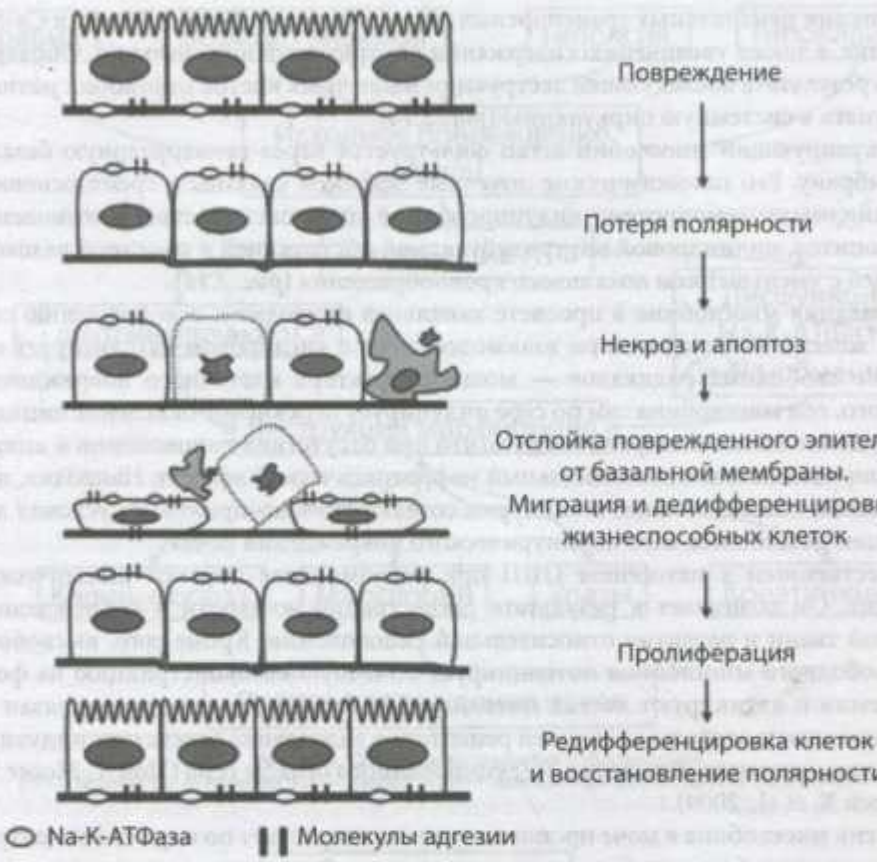


Рис. 2.16. Схема стадий повреждения и регенерации тубулярного эпителия

и отслойки клеток канальцев. На этом, самом раннем этапе, ряд факторов роста может играть роль в определении дальнейшей судьбы эпителиальных клеток в результате генерации нисходящих сигналов, которые создают основу для миграции нейтрофилов и моноцитов (см. раздел «Воспаление и механизмы иммунного ответа на ишемическое повреждение»).

Второй этап регенерации отражает появление низкодифференцированных эпителиальных клеток (этап дедифференцировки). После токсического или ишемического повреждения эти клетки имеют уплощенную форму с почти отсутствующей щеточной каймой, характерной для нормального эпителия. Данные клетки экспрессируют виментин — молекулу, которая является одним из маркеров эмбриональных мультипотентных клеток мезенхимы почки; она характерна для клеток метанефрия развивающейся почки. Это дает основания полагать, что процессы регенерации похожи на процессы созревания органа и что роль в регенераторных процессах могут играть резидентные или циркулирующие стволовые клетки мезенхимного происхождения. Переход от более дифференцированного к менее дифференцированному клеточному фенотипу отражает ремоделирование архитектуры проксимальных канальцев. В контроль клеточной дифференцировки вовлечены факторы роста: инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и фактор роста гепатоцитов (HGF).

На *третьем этапе* происходит заметное увеличение количества клеток канальцев в результате процессов пролиферации тубулярных эпителиоцитов, ранее подвергшихся дедифференцировке. Таким образом, дифференцированные зрелые проксимальные тубулярные клетки имеют способность к дедифференцировке и усиленной пролиферации, что является основой репарации поврежденных канальцев.

На *последнем этапе* процесса регенерации после восстановления клеточной популяции в постмитотической стадии происходит редифференцировка эпителиоцитов до нормального фенотипа. К концу этой фазы поврежденный и регенерировавший эпителий канальцев вновь обретает свои основные функции (Sheridan A.M., Bonventre J.V., 2000).

2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП)

Очевидно, что развитие ОПП вообще и снижение СКФ в частности может быть закономерным результатом поражения клубочков. В этом случае снижение СКФ является следствием нарушения баланса сил, напрямую формирующих гломерулярную ультрафильтрацию. Это происходит вследствие нарушения целостности стенки капилляров клубочка, сдавления капилляров извне с уменьшением их просвета и нарушения гломерулярного кровотока из-за обтурации просвета инородным материалом (клетками, крупными агрегатами белковых молекул).

В сравнении с канальцами структуры клубочка и его клеточные популяции как филогенетически более древние более устойчивы к внешним воздействиям.

Такой резистентности способствует высокий уровень перфузии и относительно низкая метаболическая активность. Все это выражается в значительно меньшей распространенности гломерулярного ОПП, первичной причиной которого, как правило, являются агрессивные патологические процессы.

2.4.1. 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 хрони-

ческого гломерулярного воспаления часто обозначают как «острый нефритический синдром»

Развитие аутоиммунного гломерулонефрита концептуально можно рассматривать как состоящее из трех отдельных фаз: индукции, амплификации и эффекторной клеточной активации, которая и опосредует ухудшение функции органа. Фаза индукции гломерулонефрита заключается в образовании депозитов иммунных комплексов. Фаза амплификации связана с формированием молекулярных сигналов, стимулирующих активацию, пролиферацию и миграцию клеток. 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 воздействие приводят к восстановлению работоспособности органа. Напротив, в отсутствие острой инфильтрации нейтрофилами процесс приобретает характер хронической воспалительной реакции, опосредуемой Т-клеточными механизмами. Проникновение лейкоцитов в структуры клубочка развивается в результате хемоаттрактантных стимулов, в основном C5a-компонента комплемента и лейкотриенов B4. 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 капилля-

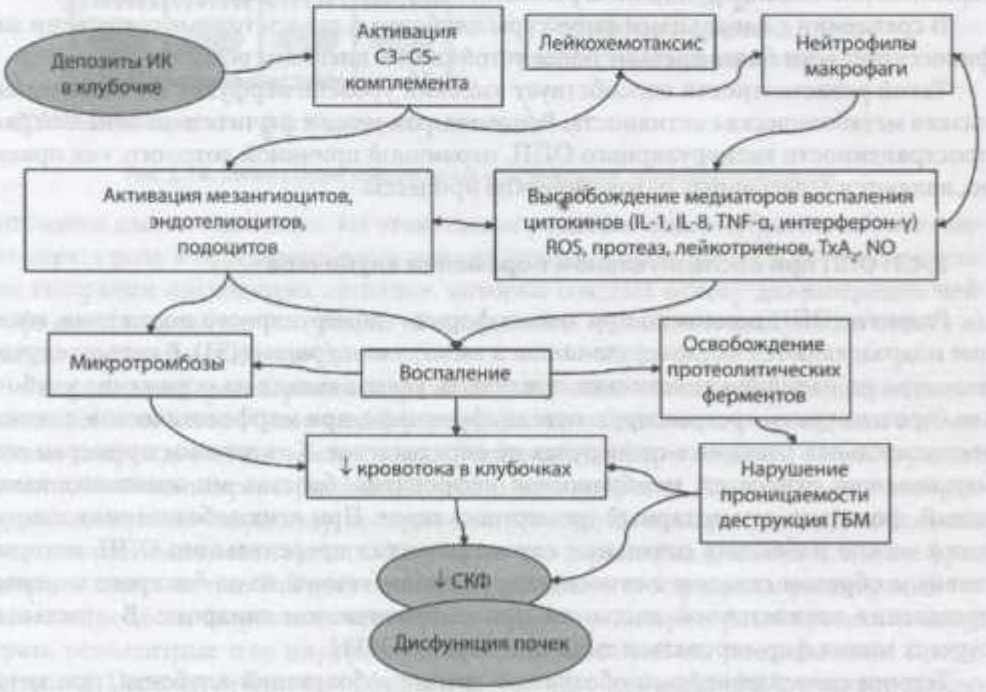


Рис. 2.17. Общие этапы патогенеза ОПП при иммуноопосредованных болезнях клубочка (ИК — иммунные комплексы, C3–C5 — фракции комплемента, IL — интерлейкины, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, ROS — реактивные радикалы кислорода, TxA_2 — тромбоксан A_2, NO — монооксид азота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ГБМ — гломерулярная базальная мембрана)

ров клубочка, нарушением целостности гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в результате ее очаговых некрозов (Falk R.J., Jenette C., Nachman P.H., 2004) (*рис. 2.17*).

Исследования с использованием микропункций клубочков определили механизмы, лежащие в основе снижения СКФ во время острого воспаления, в первую очередь касаются падения коэффициента клубочковой капиллярной ультрафильтрации. Детерминантами Kf являются транскапиллярное гидростатическое давление и площадь фильтрационной поверхности капилляров (см. рис. 2.2). Последняя зависит от состояния стенок и просвета функционирующих капилляров, которые в свою очередь определяются выраженностью текущего воспаления, а также состоянием мезангиальных клеток. Сокращение или расслабление мезангиоцитов определяет количество открытых для движения крови капиллярных петель и, следовательно, может быть компонентом острой дисфункции почки и снижения СКФ.

Классическим примером развития ОПП (острого нефритического синдрома) является *острый постстрептококковый ГН*. Причинами 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. Деструктивных изменений в клубочках практически не наблюдается, что и определяет

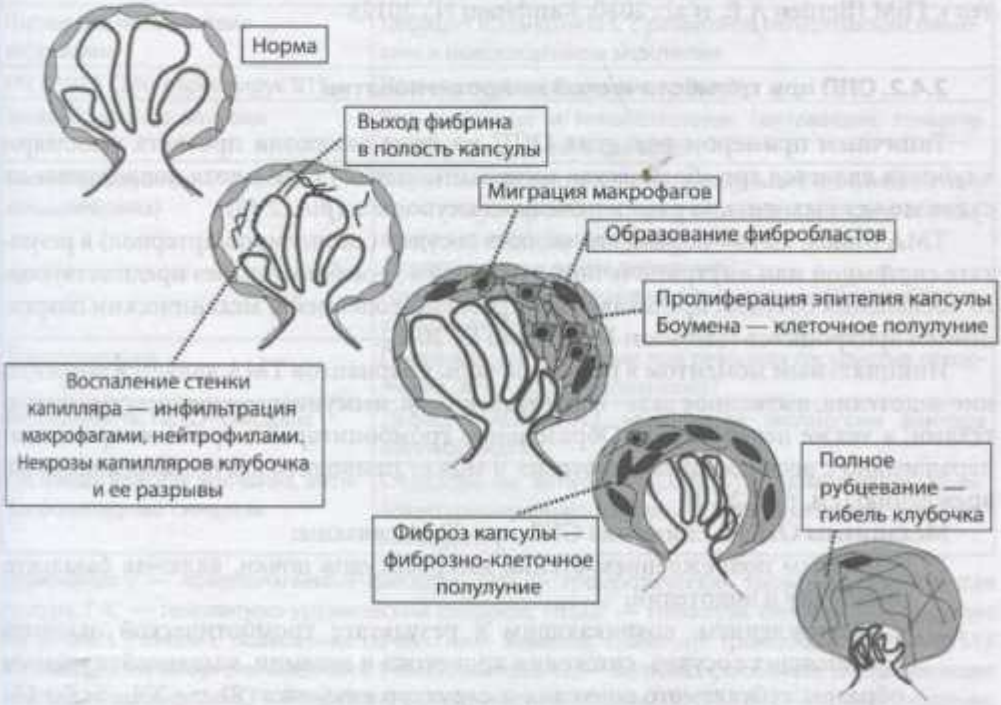


Рис. 2.18. Схема развития полулуний при некротизирующих вариантах гломерулонефрита

характерную для данного состояния полную обратимость ОПП. Аналогичные изменения характерны и для других вариантов пролиферативных иммунокомплексных ГН (IgA-нефропатия, МПГН, люпус-нефрит 4-го 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 (*рис. 2.18*).

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 три основные группы. Помимо первичных и вторичных иммунокомплексных гломерулонефритов — постинфекционные (постстрептококковый) гломерулонефрит, IgA-нефропатия, МПГН, люпус-нефрит 3–4-го класса, — некротизирующие изменения стенки капилляров могут быть опосредованы образованием антинейтрофильных цитоплазматических антител и антител к ГБМ (Berden A.E. et al., 2010; Kambham N., 2012).

2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии

Типичным примером развития ОПП на фоне окклюзии просвета капилляров клубочка является тромботическая микроангиопатия (ТМА), хотя повреждение сосудов может выходить за рамки почечных клубочков (*рис. 2.19*).

ТМА (*табл. 2.5*) — поражение мелких сосудов (капилляров/артериол) в результате системной или внутрипочечной 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 (см. рис. 2.19).

Механизмы ОПП и снижения СКФ при ТМА связаны:

1) с прямым повреждением стенки микрососудов почки, включая базальную мембрану и эндотелий;
2) с повреждением, возникающим в результате тромботической окклюзии приносящих сосудов, снижения кровотока и ишемии, касающейся главным образом тубулярного эпителия и структур клубочка (Zheng X.L., Sadler J.E., 2008) (*рис. 2.20*).

Таблица 2.5

Этиологические факторы ТМА

Патогенетические варианты ТМА	Этиологические факторы
Индуцированная инфекцией (типичный ГУС)	
Шига-, токсин- и вероцитотоксин-продуцирующие бактерии (энтерогеморрагические *Escherichia coli, Shigella dysenteriae mun 1, Citrobacter*)	Связывание субъединицы В токсина с гликолипидным рецептором (глоботриоцерамид, Gb3) на поверхности эндотелиоцитов, энтероцитов, моноцитов и тромбоцитов; активация эндотелия с образованием особо крупных мультимеров фактора Виллебрандта
Продуцирующие нейрамидазу *Streptococcus pneumoniae*	Удаление N-ацетилнейраминовой кислоты из клеточных мембран с экспрессией Т-антигена на поверности эндотелия, тромбоцитов
Нарушения регуляции комплемента (атипичный ГУС)	
Генетические	Мутации факторов, регулирующих активность комплемента (CFH, MCP, CFB, TM8D, C3), с активацией альтернативного пути и образованием мембраноатакующего комплекса C5–C9
Приобретенные	Антитела к CFH — активация альтернативного пути и образованием мембраноатакующего комплекса C5–C9
Дефицит протеиназы фактора Виллебрандта — ADAMTS13 (ТТП)	
(a) генетический	Мутации ADAMTS13
(b) приобретенный	Аутоиммунный, индуцированный лекарствами
Ассоциированные с другими состояниями (вторичные)	
Нарушения метаболизма кобаламина	Дефицит кобаламина С с развитием гипергомоцистеинемии и повреждением эндотелия
HIV, H1N1б CMV, парвовирус B19	Прямое повреждение эндотелия?
Злокачественные опухоли	Радиационные и лекарственные (митомицин, гемцитабин) повреждения эндотелия
Лекарства (хинин, ингибиторы кальцинейрина)	Образование аутоантигенов в результате взаимодействия с эпитопами тромбоцитарных гликопротеинов и образование антител к тромбоцитам (хинин). Прямое повреждение эндотелия? Повреждение эндотелия на фоне ишемии (?) (ингибиторы кальцинейрина)
Трансплантация	Повреждение эндотелия при реакциях сосудистых отторжения (B- и T-опосредованные)?
Беременность, HELLP-синдром	Дефицит ADAMTS13, увеличение экспрессии фактора Виллебрандта?
Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром	Образование антител к ADAMTS13, тромбоцитам, тромбоцитарному гликопротеину CD36, мембранным фосфолипидам?

Примечания: ? — предполагаемые факторы; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС — гемолитико-уремический синдром; HELLP — Hemolysis elevated liver enzymes low platelets (гемолиз, повышение печеночных энзимов, снижение тромбоцитов); ADAMTS13 (a desintegrin metalloproteinase with a 1 motif, member 13) — металлопротеиназа, расщепляющая фактор Виллербандта; MCP — мембранный кофакторный белок (CD46); THBD — тромбомодулин; C3-C3 — фракция комплемента; CHF — фактор H-комплемента; CFB — фактор B-комплемента.

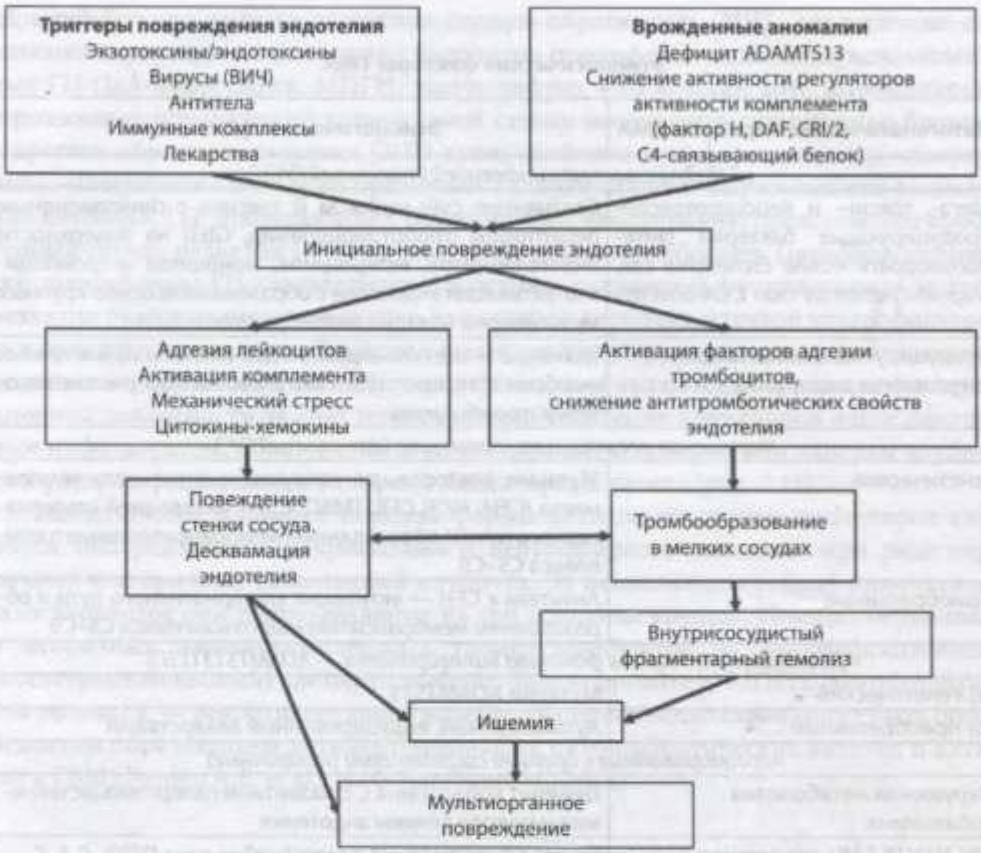


Рис. 2.19. Факторы развития и патогенез ТМА (ADAMTS13 — металлопротеиназа, расщепляющая фактор Виллебрандта, С4–С4 — фракция комплемента, DAF (Decay-acceleratingfactor) — негативный регулятор С3-конвертазы; CR — рецептор комплемента)



Рис. 2.20. Механизмы развития ОПП при ТМА

2.5. 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 (*табл. 2.6–2.8*). Несмотря на различную этиологию, развитие ОИН, по-видимому, укладывается в ряд общих универсальных механизмов.

Таблица 2.6

Наиболее частые инфекционные причины ОИН

Бактериальные (восходящие мочевого тракта)	Бактериальные (системные)	Вирусные	Паразитарные и другие
Кишечная палочка Стафилококки Стрептококки Протей Клебсиелла Цитробактер	Легионелла Сальмонелла Иерсинии Микобактерии	ЦМВ EBV Хантавирус HBV Герпес простой HIV Полиома-вирус Риккетсии	Токсоплазма Лейшмания Хламидия Микоплазма Кандида

Таблица 2.7

Наиболее частые причины лекарственного ОИН

Группы препаратов	Лекарства
Антибиотики	Пенициллин G, ампициллин, метициллин, ципрофлоксацин, рифампин, сульфаниламиды, котримоксазол
Нестероидные противовоспалительные	Аспирин, фенопрофен, ибупрофен, напроксен, индометацин, толметин, зомепирак, пироксикам, фенилбутазон
Антиконвульсанты	Фенитоин
Анальгетики	Фенацетин, аминопирин
Диуретики	Фуросемид
Противоязвенные	Циметидин, омепразол
Другие	Аллопуринол, фениндион

Таблица 2.8

Другие причины ОИН

Группы	Описание
TINU-синдром	ОТИН в сочетании с увеитом (идиопатический)
Системные аутоиммунные болезни	Саркоидоз, синдром Съегрена, СКВ, системные васкулиты, синдром гиперпродукции IgG4
Злокачественные процессы	Парапротеинемии, лимфомы, другие лимфопролиферативные болезни

Основные категории антигенов могут индуцировать ОТН в эксперименте: 1) эндогенные почечные антигены, которые представляют собой неколлагеновые компоненты тубулярной базальной мембраны (ТБМ) — гликопротеиды 3М-1, TIN-Ag/TIN-1; 2) белки, синтезируемые тубулярными эпителиоцитами, которые не являются частью ТБМ (например, белок Тамма–Хорсфалла); 3) внепочечные антигены в составе иммунных комплексов. В патогенезе ОИН играют роль как клеточно-опосредованные, так и антительно-опосредованные иммунные реакции (Rossert J., 2001).

Большинство вариантов ОИН связано с экстраренальными антигенами, которые чаще всего являются инфекционными агентами или лекарствами. Четыре аргумента убедительно показывают, что медикаментозный ОИН вторичен по отношению к иммунной реакции. Во-первых, ОИН развивается только у небольшого процента людей, принимающих препарат. Во-вторых, развитие ОИН не является дозозависимым. В-третьих, медикаментозный ОИН сопровождается типичными экстраренальными проявлениями гиперчувствительности. В-четвертых, ОИН обычно повторяется после случайного повторного воздействия того же препарата или близкого ему по структуре.

Экстраренальные антигены (лекарственной и нелекарственной природы) индуцируют ОИН благодаря нескольким различным механизмам (*рис. 2.21*).

Основную роль в развитии ОИН играют реакции Т-клеточного иммунитета, поскольку интерстициальные инфильтраты при морфологическом исследовании

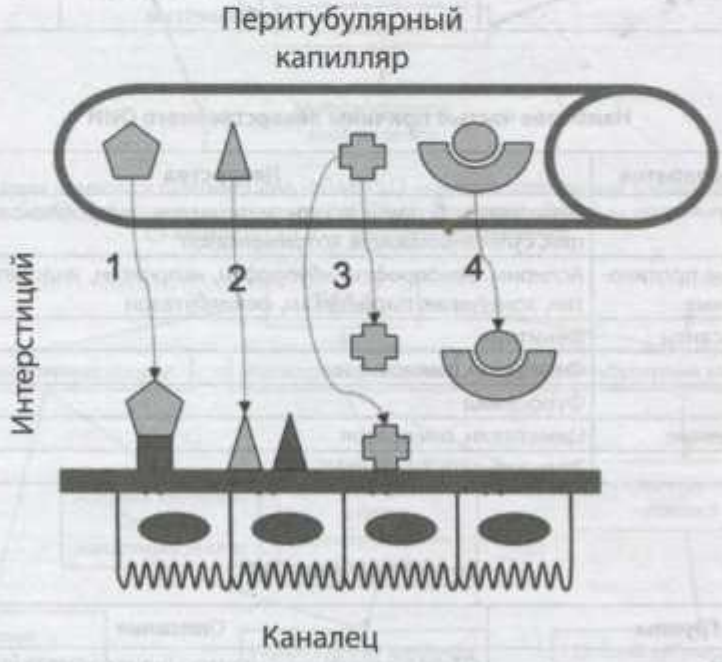


Рис. 2.21. Механизмы, посредством которых экстраренальные антигены — инфекционные агенты, лекарства/ксенобиотики (или их метаболиты) — индуцируют развитие острого интерстициального воспаления: (1) антиген связывается с нормальным компонентом ТБМ и действует как гаптен; (2) антиген, схожий по своей структуре с антигеном ТБМ/интерстиция, вызывает перекрестную иммунную реакцию; (3) антиген связывается с ТБМ или откладывается в интерстиции и действует как «посаженный» антиген; (4) антиген вызывает образование антител в циркуляции с последующей депозицией иммунных комплексов в интерстиции

содержат много Т-клеток, иногда с формированием гранулем. Вместе с тем в небольшой доле случаев ОИН отчетливо определяются депозиты иммунных комплексов или анти-ТБМ-антитела как следствие активации В-клеточного иммунитета.

Развитие пролиферативной фазы ОИН зависит от целого ряда патогенетических иммунных механизмов (*рис. 2.22*), среди которых инициирующими являются процессинг антигена в макрофагах и его презентация Th-лимфоцитам. Далее процесс иммунного ответа может развиваться по двум путям: активации Т-клеточных и В-клеточных иммунных реакций в зависимости от направления пролиферативного сигнала.

Анализ морфологической картины в реальной клинической практике и при экспериментальном ОИН показал, что тубулярные эпителиоциты играют существенную роль в развитии интерстициальной воспалительной реакции. Их повреждение, вероятно, играет ключевую роль в патогенезе ОПП при ОИН и связано с прямым взаимодействием с иммунными клетками. Канальцевые клетки являются не только мишенью для воспалительных поражений, они также могут активно взаимодействовать с проникающими в интерстиций иммунными клетками и, таким образом, амплифицируют воспаление за счет активации каскада комплемента. Кроме того, в ответ на повреждение эпителий канальцев активируется и начинает продуцировать провоспалительные молекулы, такие как цитокины, факторы роста, молекулы адгезии или хемокины. С другой стороны, активированные Т-клетки могут индуцировать экспрессию хемокинов тубулярным эпителием так, как это происходит при ИТН (Segerer S. et al., 2000; Kuroiwa T. et al., 2000).

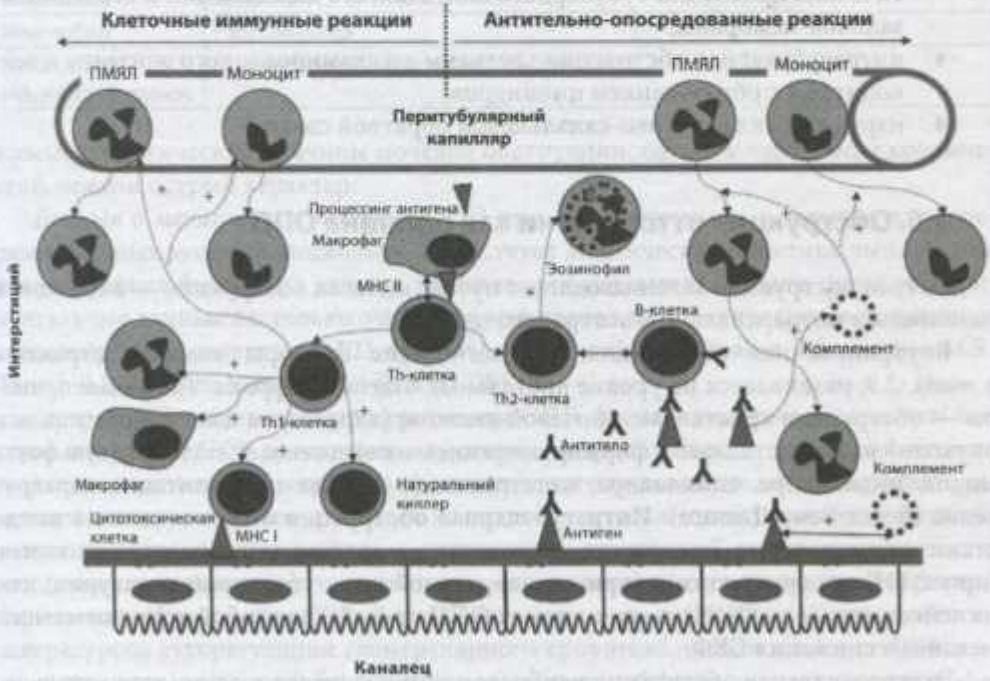


Рис. 2.22. Иммунные механизмы развития ОИН
(МНС — молекулы главного комплекса гистосовместимости, + — активирующие сигналы; другие пояснения — в тексте)

В результате острой интерстициальной воспалительной реакции может произойти накопление внеклеточного матрикса с развитием фибропластических изменений, что является основой формирования поствоспалительного резидуального дефекта и хронической дисфункции почек. Макрофаги, лимфоциты и активированные эпителиоциты могут производить цитокины, которые вызывают пролиферацию фибробластов и увеличение образования внеклеточного матрикса. Так, воспалительные клетки могут экспрессировать трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), IL-1 и -4, продукты перекисного окисления липидов, которые стимулируют синтез протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Кроме того, ЭК также могут производить TGF-β и продукты перекисного окисления липидов, а также инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), эндотелин-1 (ET-1). ET-1 и TGF-β, по-видимому, являются центральными молекулами, индуцирующими развитие поствоспалительного фиброза интерстиция.

Механизмы острого снижения СКФ, степень которого, очевидно, определяется выраженностью воспалительной реакции и альтеративных процессов в тубулоинтерстиции почки, следующие:

- отек и повышения гидростатического давления в интерстиции, которое в свою очередь, приводит к повышению внутриканальцевого давления, снижению тока мочи и повышению давления в капсуле Боумена;
- сдавление перитубулярных капилляров с последующим повышением постгломерулярного сопротивления и прегломерулярной вазоконстрикцией;
- утечка внутриканальцевой жидкости в интерстиций вследствие некробиотических изменений тубулярного эпителия, его десквамации и оголения базальной мембраны;
- интратубулярная обструкция клетками десквамированного эпителия и лейкоцитами с образованием цилиндров;
- нарушения клубочково-канальцевой обратной связи.

2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП

Острая обструкция мочевыводящих путей (мочевая обструкция — МО) может развиваться интраренально и экстраренально.

Внутрипочечная обструкция, этиологические факторы которой отражены в *табл. 2.9*, развивается на уровне дистальных отделов нефрона. Типичные примеры — обструкция кристаллами мочевой кислоты (характерна для синдрома лизиса опухоли) или кристаллами, формирующимися из экзогенных молекул (сульфонамидов, индинавира, ацикловира, метатрексата), а также преципитация парапротеина (белка Бенс-Джонса). Интратубулярная обструкция может возникать вследствии формирования цилиндров, состоящих из слущенных канальцевых клеток (при ОТН), из эритроцитов (при гломерулярной или тубулярной гематурии) или из лейкоцитов (при ОИН), в этих случаях ОПП представляя собой дополнительный механизм снижения СКФ.

Экстраренальная обструкция наиболее часто возникает в результате механической блокады мочевых путей конкрементами, некротизированными тканями (при папиллярном некрозе), сгустками крови. Также хорошо изветны другие, так назы-

Таблица 2.9

Причины интраренальной обструкции

Эндогенные кристаллы	
Мочевая кислота	Острая уратная нефропатия при синдроме лизиса опухолевых клеток
Оксалаты	Панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью Воспалительные болезни толстой кишки Резекция толстой кишки Желудочный обходной анастомоз Отравление этиленгликолем Мегадозы витамина С Орлистат (ксеникал) Первичная оксаллурия
Фосфаты	Острая фосфатная нефропатия при синдроме лизиса опухолевых клеток Пероральная или внутрикишечная нагрузка фосфатом натрия (при подготовке толстого кишечника для колоноскопии)
Экзогенные кристаллы	
Кристаллы медикаментов	Ацикловир Сульфаниламиды Метотрексат Ингибиторы протеаз Ципрофлоксацин
Белковые субстанции	
Гемоглобин	Гемолиз
Миоглобин	Рабдомиолиз
Легкие цепи иммуноглобулинов	Цилиндровая нефропатия при миеломе

ваемые урологические причины мочевой обструкции, которые чаще носят хронический, нежели острый характер.

Данные о механизмах развития ОПП при МО получены в основном из экспериментальных моделей, поскольку отсутствует клиническая практика выполнения прижизненных биопсий в данных клинических ситуациях. Вместе с тем экспериментальные данные настолько очевидны, что позволяют предполагать аналогичные закономерности развития ОПП при МО и у человека (Chevalier R.L., Forbes M.S., Thornhill B.A., 2009; Samarakoon R. et al., 2012).

Острая МО вызывает характерные для ОПП функциональные изменения: быстрое снижение СКФ вследствие изменения гидростатического и онкотического градиента в капиллярах клубочка за счет увеличения давления мочи в просвете канальцев и капсулы Боумена. В ответ на гидростатические сдвиги увеличивается образование сосудорасширяющих молекул — простагландина E_2 и простациклина, что ненадолго приводит к увеличению почечного плазмотока, не приводя к коррекции отрицательной динамики СКФ. В дальнейшем, по мере истощения вазодилатационных ресурсов ауторегуляции гломерулярного кровотока, низкое значение СКФ и ее прогрессивное снижение обусловлено повышением эфферентного, а затем и афферентного сопротивления с участием АТ II, тромбоксана A_2. Существенное увеличение внутрипочечной продукции АТ II связано с уменьшением доставки хлоридов

в зону плотного пятна. Источниками продукции тромбоксана A_2 являются клубочки, а также клетки воспалительного инфильтрата интерстиция.

Особенность реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей — 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 (Dendoovan A. et al., 2011). Увеличение давления мочи в канальцах многократно увеличивает экспрессию TGF-β_1, развивается апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные NF-κB. 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 и гибели нефронов с необратимыми нарушениями функции почки. Быстрота и выраженность тубулоинтерстициального фиброза при мочевой обструкции зависит от активности миофибробластов. Их происхождение окончательно не установлено. Миофибробласты могут происходить из резидентых интерстициальных фибробластов, перицитов или периваскулярных фибробластов, из тубулярного эпителия в результате эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки и из экстраренальных источников — рекрутинга предшественников из циркуляции или костного мозга. Кроме того, мобилизация резидентных стволовых клеток капсулы клубочка, гемапоэтического или мезенхимного происхождения может быть основой репарационных процессов в случае обратимой мочевой обструкции (Bonventre J.V., 2010).

Для клинической практики небезынтересны эксперементальные данные об обратимости описанных изменений. Показано, что даже кратковременная, 72-часовая мочевая обуструкция приводит к резидуальному функциональному дефекту почки за счет частичной потери нефронов.

Литература

1. *Badr K.F., Ichikawa I.* Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 623–629.
2. *Basile D.P.* The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function // Kidney Int. — 2007. — Vol. 72(2). — P. 151–156.
3. *Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C., Jayne D.R., Jennette J.C., Joh K., Neumann I., Noël L.H., Pusey C.D., Waldherr R., Bruijn J.A., Bajema I.M.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21(10). — P. 1628–1636.
4. *Blantz R.C., Konnen K.S., Tucker B.J.* Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of therat // J. Clin. Invest. — 1976. — Vol. 57. — P. 419–434.
5. *Bonegio R., Lieberthal W.* Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2002. — Vol. 11. — P. 301–308.
6. *Bonventre J.V., Zuk A.* Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66(2). — P. 480–485.

7. *Bonventre J.V.* Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair // Contrib. Nephrol. — 2010. — Vol. 165. — P. 9–17.
8. *Bosch X., Poch E., Grau J.M.* Rhabdomyolysis and acute kidney injury // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361(1). — P. 62–72.
9. *Brooks D.P.* Role of endothelin in renal function and dysfunction // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1996. — Vol. 23(4). — P. 345–348.
10. *Burne M.J. et al.* Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108(9). — P. 1283–1290.
11. *Chevalier R.L., Forbes M.S., Thornhill B.A.* Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy // Kidney Int. — 2009. — Vol. 75. — P. 1145–1152.
12. *Cummings B.S., Schnellmann R.G.* Pathophysiology of nephrotoxic cell injury // In: Diseases of the Kidney and Urogenital Tract / Ed. R.W. Schrier. — Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkinson, 2001. — P. 1071–1136.
13. *Deckers J.G., De Haij S., van der Woude F.J., van der Kooij S.W., Daha M.R., van Kooten C.* IL-4 and IL-13 augment cytokine- and CD40-induced RANTES production by human renal tubular epithelial cells in vitro // J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — Vol. 9(7). — P. 1187–1193.
14. *Dendooven A., Ishola D.A. jr, Nguyen T.Q., Van der Giezen D.M., Kok R.J., Goldschmeding R., Joles J.A.* Oxidative stress in obstructive nephropathy // Int. J. Exp. Path. — 2011. — Vol. 92(3). — P. 202–210.
15. *Denicol Al., Blantz R.C., Gabbai F.B.* Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 89. — P. 1248–1256.
16. *Evenepoel P.* Acute toxic renal failure // Best Prac. Res. Clin. Anaesthesiol. — 2004. — Vol. 18. — P. 37–52.
17. *Falk R.J., Jenette C., Nachman P.H.* Primary glomerular diseases // In: Brenner and Rector's. The Kidney / Ed. B.M. Brenner. — 7th ed. — Philadelphia: Saunders, 2004. — P. 1293–1380.
18. *Fridovich I.* The biology of oxygen radicals: the superoxide radical is an agent of oxygen toxicity. Superoxide dismutases provide an important defense // Science. — 1978. — Vol. 201. — P. 875–880.
19. *Friedewald J.J., Rabb H.* Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — P. 486–491.
20. *Giampietri C., Starace D., Petrungaro S., Filippini A., Ziparo E.* Necroptosis: Molecular Signalling and Translational Implications // Int. J. Cell. Biol. — 2014. — 2014:490275.
21. *Gandolfo M.T. et al.* Foxp3+ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76(7). — P. 717–729.
22. *Goligorsky M.S.* Whispers and shouts in the pathogenesis of acute renal ischaemia // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20. — P. 261–266.
23. *Goligorsky M.S., Brodsky S.V., Noiri E.* NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology // Semin. Nephrol. — 2004. — Vol. 24. — P. 316–323.
24. *Gupta A., Williams M.D., Macias W.L., Molitoris B.A., Grinnell B.W.* Activated protein C and acute kidney injury: selective targeting of PAR-1 // Curr. Drug Targets. — 2009. — Vol. 10. — P. 1212–1226.
25. *Gurevich F., Perazella M.A.* Renal effects of anti-angiogenesis therapy: Update for the Internist // Am. J. Med. — 2009. — Vol. 122. — P. 322–328.

26. *Holt S., Moore K.* Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin // Exp. Nephrol. — 2000. — Vol. 8. — P. 72–76.
27. *Irani K.* Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 179–183.
28. *Jang H.R., Rabb H.* The innate immune response in ischemic acute kidney injury // Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 130(1). — P. 41–50.
29. *Kambham N.* Crescentic Glomerulonephritis: An Update on Pauci-immune and Anti-GBM Diseases // Adv. Anat. Pathol. — 2012. — Vol. 19(2). — P. 111–124.
30. *Kuroiwa T., Schlimgen R., Illei G.G. et al.* Distinct T cell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: Implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritides // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 3323–3329.
31. *Lee S. et al.* Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair // J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 22(2). — P. 317–326.
32. *Linfert D., Chowdhry T., Rabb H.* Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // Transplant. Rev. (Orlando). — 2009. — Vol. 23(1). — P. 1–10.
33. *Lu C.Y., Hartono J., Senitko M., Chen J.* The inflammatory response to ischemic acute kidney injury: a result of the «right stuff» in the «wrong place»? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2007. — Vol. 16. — P. 83–89.
34. *Markowitz G.S., Perazella M.A.* Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease // Clin. Chim. Acta. — 2005. — Vol. 351(1–2). — P. 31–47.
35. *McCord J.M.* Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 159–163.
36. *Molitoris B.A.* Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 265–267.
37. *Molitoris B.A., Sutton T.A.* Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — P. 496–499.
38. *Nath K.A., Murali N.S.* Myoglobinuric and hemoglobinuric acute kidney injury // In: Primer on Kidney Diseases / Ed. A. Greenberg. — 5th ed. — Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. — P. 298–304.
39. *Olsen T.S., Hansen H.E.* Ultrastructure of medullary tubules in acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis in man // APMIS. — 1990. — Vol. 98. — P. 1139–1148.
40. *Perazella M.A.* Renal vulnerability to drug toxicity // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 4(7). — P. 1275–1283.
41. *Quiros Y., Vicente-Vicente L., Morales A.I., López-Novoa J.M., López-Hernández F.J.* An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubularc ytotoxicity of gentamicin // Toxicol. Sci. — 2011. — Vol. 119 (2). — P. 245–256.
42. *Rabelink T.J., de Boer H.C., van Zonneveld A.J.* Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. — 2010. — Vol. 6(7). — P. 404–414.
43. *Rosen S., Stillman I.E.* Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19(5). — P. 871–875.
44. *Rossert J.* Drug-induced acute interstitial nephritis // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60. — P. 804–817.
45. *Salvadori M., Bertoni E.* Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations // World J. Nephrol. — 2013. — Vol. 2(3). — P. 56–76.

46. *Samarakoon R., Overstreet J.M., Higgins S.P, Higgins P.J.* TGF-β_1 → SMAD/p53/USF2 → PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis // Cell. Tissue Res. — 2012. — Vol. 347(1). — P. 117–128.
47. *Schnellmann R.G., Kelly K.J.* Pathophysiology of nephrotoxic acute renal failure // In: Acute Renal Failure / Eds. T. Berl, J.V. Bonventre. —Philadelphia, Pa.: Blackwell Science, 1999.
48. *Schrier R.W.* Atlas of diseases of the kidney. Vol 1. http://www.kidneyatlas.org/book1/adk1_15.pdf.
49. *Segerer S., Nelson P.J., Schlondorff D.* Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11. — P. 152–176.
50. *Semenza G.L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // J. Appl. Physiol. — 2000. — Vol. 88. — P. 1474–1480.
51. *Sharfuddin A.A., Sandoval R.M., Berg D.T., McDougal G.E., Campos S.B., Phillips C.L., Jones B.E., Gupta A., Grinnell B.W., Molitoris B.A.* Soluble thrombomodulin protects ischemic kidneys // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 524–534.
52. *Sharfuddin A.A., Molitoris B.A.* Pathophysiology of ischemic acute kidney injury // Nat. Rev. Nephrol. — 2011. — Vol. 7(4). — P. 189–200.
53. *Sheridan A.M., Bonventre J.V.* Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2000. — Vol. 9(4). — P. 427–434.
54. *Stephenson J.L.* The renal concentrating mechanism: Fundamental concepts // Fed. Proc. — 1983. — Vol. 42. — P. 2386–2391.
55. *Sutton T.A. et al.* Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — P. 1539–1549.
56. *Sutton T.A., Mang H.E., Campos S.B., Sandoval R.M., Yoder M.C., Molitoris B.A.* Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2003. — Vol. 285(2). — F191–F198.
57. *Thurman J.M., Lucia M.S., Ljubanovic D., Holers V.M.* Acute tubular necrosis is characterized by activation of the alternative pathway of complement // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67(2). — P. 524–530.
58. *Tracz M.J., Alam J., Nath K.A.* Physiology and patho-physiology of heme: implications for kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18(2). — P. 414–420.
59. *Wahl P. et al.* Renal tubular epithelial expression of the costimulatory molecule B7RP-1 (inducible costimulator ligand) // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13(6). — P. 1517–1526.
60. *Wu H., Chen G., Wyburn K.R., Yin J., Bertolino P., Eris J.M., Alexander S.I., Sharland A.F., Chadban S.J.* TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 2847–2859.
61. *Zager R.A.* Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49. — P. 314–326.
62. *Zheng X.L., Sadler J.E.* Pathogenesis of thrombotic microangiopathies // Ann. Rev. Pathol. — 2008. — Vol. 3. — P. 249–277.
63. *Zhu P., Xie L., Ding H.S., Gong Q., Yang J., Yang L.* High mobility group box 1 and kidney diseases (Review) // Int. J. Mol. Med. — 2013. — Vol. 31(4). — P. 763–768.

Глава 3

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

А.В. Смирнов

3.1. Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики

Основным требованием, предъявляемым к современной диагностике ОПП, является ее ранний характер. Это объясняется тем, что, во-первых, 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. et al., 2005).

Среди пациентов, перенесших эпизод незначительного ОПП и выписавшихся из стационара с достаточной функцией почек, в отдаленном периоде наблюдения относительный риск смерти в 1,41 раза выше по сравнению с больными без ОПП, причем он возрастает до 1,59 раз в случаях более продвинутых стадий ОПП (Lafrance J.P., Miller D.R., 2010). В тех клинических ситуациях, когда лечение ОПП требует проведения сеансов гемодиализа, относительный риск смерти в отдаленном периоде наблюдения увеличивается в 2 раза (Lo L.J. et al., 2009). Во-вторых, ранняя диагностика, например, пре- и постренального ОПП, обусловливает своевременную ликвидацию причин, ведущих к развитию острой дисфункции почек, и тем самым гарантирует в большинстве случаев полное восстановление функции почек в течение 1–2 дней.

Однако в широкой клинической практике ранняя диагностика ОПП затруднена, чаще всего по причине устоявшегося мнения врача в рамках традиционных представлений об «острой почечной недостаточности», полагающего, что острая дисфункция почек в клинике должна диагностироваться по таким симптомам, как олигурия/анурия, азотемия высокой степени, нередко в сочетании с осложнения-

ми в виде гиперволемии (отек легких), гиперкалиемии, метаболического ацидоза. Примечательно, что даже в наши дни в 90% случаев ОПП выявляют на 3 ст. (AKIN), что соответствует фунциональному классу «почечной недостаточности (*failure*)» по классификации RIFLE, когда концентрация креатинина сыворотки крови повышается на 200% (!) по сравнению с его базальным уровнем, а клинически отмечается олигурия (диурез ≤ 0,5 мл/кг/ч в течение 24 ч) или даже анурия, причем 68% больных на момент постановки диагноза нуждаются в проведении сеансов гемодиализа (Daher E.F. et al., 2012). Следует заметить, что ориентировка врача в клинической диагностике исключительно на олигурию чаще всего оказывается несостоятельной. Объясняется это тем, что между олигурией и степенью снижения СКФ нет прямой зависимости, поскольку суточный диурез определяется также уровнем реабсорбции воды в канальцах. К примеру, даже при низких значениях СКФ, равной 10 мл/мин, что соответствует 14,4 л клубочкового ультрафильтрата в сутки, суточный диурез может составлять 1,4 л; при условии, что реабсорбции будет подвергнуто 90% ультрафильтрата (то есть 12,96 л из 14,4 л), а не 98–99%, как это бывает в норме. Попутно заметим, что именно этот механизм объясняет сохранность суточного «диуреза» длительное время при ХБП. Олигурия (суточный диурез < 400 мл/сут) чаще отмечается при остром ишемическом тубулярном некрозе, но и при этом патологическом состоянии анурия встречается редко. Наиболее частыми причинами полной анурии (суточный диурез < 50 мл/сут) являются гиповолемический и дисциркуляторный (сепсис) шок и билатеральная обструкция мочеточников (доброкачественная гиперплазия или рак предстательной железы, сдавление мочеточников опухолью органов малого таза или ее метастазами, ретроперитонеальный фиброз).

Более редкими причинами анурии могут быть кортикальный некроз почек (*abruptio placentae*, септический шок), билатеральная обструкция обеих почечных артерий (эмболия, тромбоз), гломерулонефрит с полулуниями, тромботическая микроангиопатия. На объем диуреза оказывают влияние предшествующий статус гидратации, сохранность гемодинамики, экскреция осмотически активных веществ (глюкоза, мочевина), применение мочегонных в продромальный период. Неолигурические формы ОПП могут отмечаться при всех его патогенетических вариантах (преренальное, ренальное, постренальное), и их частота колеблется от 25 до 80% (Macedo E. et al., 2011, а, б).

На первый взгляд, кажется оптимальным и обоснованным искать подходы к ранней диагностике ОПП через более широкое применение различных биомаркеров. Однако подобный подход потребует сплошного, скринингового обследования больных, что с учетом высокой чувствительности, но умеренной специфичности данных лабораторных тестов неминуемо приведет к большому числу ложноположительных результатов, не говоря об экономических затратах. Вполне понятно, что рациональнее использовать биомаркеры в группах риска, которые врач формирует в своем сознании на основании изначального знания факторов риска, заболеваний, часто ассоциирующихся с ОПП, и глубокого понимания патофизиологических процессов и закономерностей их развития. Неслучайно многие клиницисты подчеркивают, что для успешной и ранней диагностики ОПП у врача должен сформироваться «высокий индекс подозрения».

Современные представления о факторах риска и ассоциированных с ОПП патологических состояниях с точки зрения классического подхода к клинической диаг-

ностике есть не что иное, как клинический анализ условий (внутренних и внешних), необходимых для возникновения и развития патологического процесса. Из сказанного становится очевидным, что логическим и необходимым следствием методологии диагностики ОПП и в наши дни является тщательный анализ данных анамнеза и физикального обследования. В ряде случаев эти классические методы обследования — путеводная нить и к установлению причины (этиологии) ОПП. Например, анализ клинической симптоматики при гиповолемии, сердечной недостаточности, циррозе печени может привести врача к мысли о наличии у больного преренального ОПП. В другой ситуации выявление, например, легочно-почечного синдрома позволит диагностировать системный васкулит мелких сосудов как причину ренального (гломерулярного) ОПП. Широкий и разнообразный спектр клинических ситуаций иногда вынуждает специалиста начинать диагностический поиск с момента констатации факта уже состоявшегося ОПП. Однако и в этом случае врач приходит к установлению первопричины (этиологии), исходя из имеющихся у него общих знаний патогенеза и патофизиологии ОПП (преренальное, ренальное, постренальное), которые он индивидуализирует путем анализа конкретной клинической (анамнез, физикальное обследование) и лабораторно-инструментальной симптоматики.

Наконец нередкими в клинике являются такие ситуации, когда при амбулаторном или стационарном обследовании пациента по поводу якобы интеркуррентного заболевания — чаще всего желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, слабость, утомляемость) или анемии «неясной этиологии» (слабость, головокружение, низкие значения гемоглобина) — в биохимическом анализе крови «случайно» регистрируются повышенные концентрации креатинина и мочевины. Если при этом в анамнезе отсутствуют какие-либо указания на перенесенные заболевания почек, больной никогда не обследовался прежде (анализы мочи, крови, данные УЗИ), а явных причин возникновения ОПП не прослеживается, врач сталкивается с проблемой межсиндромной дифференциальной диагностики ОПП и ХБП. В этой ситуации он использует способ каузальной группировки субъективных и объективных симптомов, исходя из представлений о патогенезе ОПП и ХБП, оценивает их удельный вес (значимость) и динамику как анамнестически, так и путем наблюдения за больным в течение нескольких дней. Последний способ распознавания в классической клинической диагностике носит название *diagnosis ex observatione* (диагноз путем наблюдения).

Особую клиническую группу составляют больные, у которых ОПП возникло на фоне уже имеющейся ХБП. В международной литературе подобное патологическое состояние характеризуется термином «ОПП на ХБП». Как правило, в этих случаях речь идет о ятрогенных воздействиях: плохоконтролируемое назначение иАПФ и $АТ_1$-блокаторов или их сочетания, особенно на поздних стадиях ХБП, рентгеноконтрастные процедуры, НПВП. Понятно, что анамнез и анализ динамики клинико-лабораторных симптомов и в этом случае также играют решающую роль в диагностике. После констатации факта наличия ОПП у больного врач начинает диагностический поиск с определения ведущего патогенетического (патофизиологического) варианта (преренальное, ренальное и постренальное ОПП). Далее он проводит внутрисиндромную дифференциальную диагностику, последовательно отбрасывая из общего списка причин наименее вероятные, основываясь на клинико-лабораторно-инструментальной симптоматике, имеющейся у пациента. Этот процесс селекции врач осу-

ществляет до тех пор, пока не придет к заключению о наиболее вероятной причине ОПП в данном случае. Такой прием внутрисиндромной дифференциальной диагностики в классической диагностике называют *diagnosis ex excluzionem* (диагноз через исключение).

Казалось бы, в наши дни канул в Лету такой классический диагностический способ, как *diagnosis ex juvantibus* (диагноз по лечебному эффекту), появившийся впервые в конце XIX и начале XX века. Тем не менее в нефрологии (впрочем, как и в других областях медицины) он и сегодня занимает достойное место (Минеев В.Н., 2013). Например, в случае выявления у пациента клинических симптомов гиповолемии, особенно в сочетании с олигурией, врачу предписывается немедленно приступить к ее коррекции (внутривенные инфузии физиологического раствора). Если при этом состояние больного улучшается и у него появляется (увеличивается) диурез, то можно считать диагноз преренального ОПП достоверным. Легко заметить, что в этом случае врачебное мышление опиралось не на простую аналогию имеющейся симптоматики с проявлениями тех нозологических форм, которые врач помнит, и даже не на более сложную каузальную аналогию, когда сравниваются заболевания, имеющие сходные причины, а носило дедуктивный характер, что полностью соответствует классическому методу клинической диагностики. Дедукция как способ мышления вообще и клинического мышления в частности означает, что врач, изначально пользуясь *общим правилом* (в данной ситуации — теоретические знания патогенеза и патофизиологии ОПП), при посредстве *частного* (клинико-лабораторно-инструментальная симптоматика у конкретного пациента), приходит к определенному выводу, то есть к нозологии. Нозология в случае ОПП предстает в виде первопричины (этиологии). Современную клиническую диагностику ОПП, соответствующую ее концептуальной модели (подробнее см. гл. 1), 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 (*рис. 3.1*).



Рис. 3.1. Континуум клинической диагностики острого повреждения почек:
ФР — факторы риска; АС — ассоциированные состояния; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ХБП — хроническая болезнь почек

Континуум клинической диагностики включает в себя два основных этапа (см. рис. 3.1).

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. Содержание данного этапа медицинской диагностики соответствует современным представлениям о «точной медицине» (*precision medicine*) (Mirnezami R. et al., 2012) и ее основным четырем принципам, согласно которым она должна быть предсказательной (*predictive*), превентивной (*preventive*), персонализированной (*personalized*) и партнерской (*participatory*), (четыре «П») (Смирнов А.В., 2011). 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.

Таким образом, предлагаемый нами континуум клинической диагностики, соответствующий концепции ОПП, является ничем иным, как современным отображением классических принципов медицинской диагностики, ориентированной на патогенез (патогенетический диагноз).

3.2. Предиктивная диагностика острого повреждения почек

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, имеющихся у больного.

3.2.1. Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек

В настоящее время можно считать доказанным, что общая частота новых случаев ОПП за последние годы возросла. Так, за период с 1996 по 2003 год она 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. et al., 2007). Однако для целей клинической диагностики у постели больного более ценной и востребованной была бы информация об этиологической структуре (доли различных заболеваний) вне- и внутрибольничного ОПП, которая в исчерпывающем и точном варианте на сегодня в литературе отсутствует. Связано

это с тем, что до последнего времени не было достигнуто консенсуса специалистов в отношении критериев самого ОПП. Так, в прежние годы, когда за ОПП принимали лишь случаи с креатинином крови выше 2 мг/дл, частота ОПП оценивалась в 1%, но она «возросла» в наши дни до 40%, когда за ОПП стали принимать случаи с повышением креатинина сыворотки крови на 0,3 мг/дл по сравнению с его базальным уровнем.

Большинство исследований, направленных на изучение частоты вне- и внутрибольничного ОПП, основано на ретроспективном анализе госпитальных лабораторных баз данных в экономически развитых странах. На момент поступления пациентов в больницу (внебольничное ОПП) различные стадии ОПП регистрируются в 3,2–9,6% случаев (Fang Y. et al., 2010; Lafrance J.P. et al., 2010), а в развивающихся государствах частота внебольничного ОПП колеблется от 55 до 79% (Daher E.F. et al., 2012; Schissler M.M. et al., 2013). В экономически развитых странах в общей структуре ОПП преобладают лица пожилого возраста с коморбидной патологией, а основными причинами внебольничного ОПП являются пневмония (7–18%), причем в 16–25% случаев с нетяжелым течением (Akram A.R. et al., 2010; Murugan R. et al., 2010; Murugan R. et al., 2012; Nowak A. et al., 2013), прием НПВП, особенно при сопутствующей патологии в виде сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета (риск ОПП при котором возрастает в 3–4 раза) (Huerta C. et al., 2005; Perez Gutthann S. et al., 1996; Griffin M.R. et al., 2000), обструкции нижних мочевыводящих путей и артериальной гипотензии (Feest T.G. et al., 1993; Abuelo J.G. 2007). В развивающихся странах основные причины внебольничного ОПП — это инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта с диареей, обусловливающей дегидратацию и гиповолемию, инфекции с поражением паренхимы почек (малярия, лихорадка Денге, лептоспироз и др.), септические аборты, укусы насекомых и змей, использование травяных смесей в качестве самолечения. Как правило, у пациентов молодого возраста (15% из них дети) нет сопутствующей патологии, что обусловливает низкую смертность, несмотря на тяжелое течение самого ОПП. Внутрибольничное ОПП в целом отмечается в 3–7% случаев, однако оно диагностируется у 25–30% (до 60%) пациентов, первично поступающих в ОРИТ, из них 5–6% больных с самого начала нуждаются в ЗПТ. Этиологическая структура внутрибольничного ренального ОПП представлена в 39–50% случаев острым ишемическим тубулярным некрозом, у 16–35% пациентов регистрируется нефротоксичный ОТН, у 10% — ОИН, у 11,3% — радиоконтрастная нефропатия, в 5% случаев патология почек представлена гломерулонефритом и у 7,4% ОПП осложняет течение сепсиса (Thadhani R. et al., 1996; Liano F., Pascual J. 1996; Nash K. et al., 2002).

Несколько иными являются статистические данные об этиологической структуре ОПП в ОРИТ. Острый тубулярный некроз отмечается в 75,9% случаев, причиной которого в 35,4% является сепсис, а в 35,4% — медикаментозная токсическая нефропатия. Преренальное ОПП отмечается в 17,8% случаев, а обструктивная нефропатия регистрируется только у 1% пациентов (Liano F. et al., 1998). По данным Uchino S. и соавт. (2005), этиологическая структура ОПП в ОРИТ в 47,5% случаев представлена сепсисом, у 34,3% больных является следствием различных хирургических вмешательств, в 26,9% обусловлена кардиогенным шоком и в 25,6% — гиповолемией.

Таким образом, в настоящее время в литературе нет пока точных данных о частоте встречаемости ОПП во вне- и внутрибольничных условиях, в отделениях ре-

анимации и интенсивной терапии. Возможна лишь приблизительная и усредненная оценка их частоты в процентном соотношении (*табл. 3.1*).

Существенно затрудняет работу врача у постели больного и отсутствие более детальных сведений об этиологической структуре ОПП. Ориентировочное суждение о ней можно получить из работы Liano F. и Pascual J. (1996), выполненной на основании анализа 748 случаев ОПП, предоставленных 13 госпиталями в Мадриде; она до сих пор остается практически единственной в своем роде (*табл. 3.2*).

ОПП может возникать на фоне уже сформировавшейся хронической болезни почек (ОПП на ХБП). Данные литературы об этиологической структуре ОПП в этих случаях также весьма ограничены. В одном из исследований, выполненных в Китае, было проанализированы причины ОПП у 104 больных с ХБП. В 36% случаев был установлен диагноз медикаментозного острого тубулярного некроза (острого интерстиционного нефрита), в 24% было диагностировано преренальное ОПП, у 20% пациентов ОПП явилось результатом обострения волчаночного нефрита, и у 9% больных причиной ОПП послужил синдром злокачественной гипертензии (Zhang L. et al., 2005). Недостаток данных статистики об этиологической структуре ОПП, с одной стороны, объясняется отсутствием устоявшихся представлений в мире в отношении классификационных критериев самого ОПП, а с другой — связан с тем, что большинство случаев ОПП имеют смешанную этиологию и много-

Таблица 3.1

Примерная частота встречаемости острого повреждения почек 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
ОИН	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.

Таблица 3.2

Этиология острого повреждения почек
(по Liano F. и Pascual J., 1996)

Основные этиологические варианты ОПП	%
Острый тубулярный некроз	45
Преренальное ОПП	21
ОПП на ХБП (главные причины: ОТН и преренальное ОПП)	13
Обструктивная уропатия	10
Гломерулонефриты и васкулиты	4
Острый интерстициальный нефрит	2
Атероэмболия	1

факторный патогенез, поскольку выявляются у соматически тяжелых пациентов с множественной коморбидной патологией.

3.2.2. Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек

Почка, как и любой другой орган в организме, обладает комплексом механизмов компенсации, позволяющих ей функционировать в широких пределах физиологического режима, несмотря на возмущающее воздействие различных факторов внешней и внутренней среды. Концепция ОПП, рассматривающая формирование патологического процесса в развитии, выделяет в отдельную категорию группу факторов и состояний, характеризующихся снижением порога чувствительности физиологических компенсаторных механизмов почки, что создает благоприятные условия для реализации действия на нее конкретных патогенов. Задача предиктивной клинической диагностики заключается в том, чтобы врач, обладая суммой предварительных теоретических знаний, с помощью классических методов диагностики (анамнез, физикальное обследование), был бы в состоянии вскрыть и проанализировать условия, необходимые для реализации действия патогенных факторов, у постели конкретного пациента. Практически эту задачу врач решает с помощью выявления факторов риска (ФР) и анализа сопутствующей патологии, которые наиболее часто ассоциируются с развитием ОПП.

Понятие о факторах риска первоначально возникло в профилактической (превентивной) медицине, где под ними понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые, по данным проспективных популяционных исследований, увеличивают риск развития заболеваний (примером может служить Фрэмингэмское исследование в США), или, по данным одномоментных популяционных исследований, ассоциированы с большей частотой их возникновения (примером могут служить крупные популяционные исследования, доказавшие наличие связи между степенью снижения СКФ и частотой сердечно-сосудистых заболеваний). Наиболее важным положением теории ФР является доказательство того, что коррекция или устранение какого-либо ФР ведет к снижению заболеваемости. В последующем ФР стали использовать в клинической диагностике, поскольку большую их часть можно рассматривать в качестве *необходимого условия* для возникновения самого патологического процесса. Оценив и взвесив у постели больного наличие условий для формирования патологического процесса, врач настраивается на целенаправленный поиск непосредственной первопричины. Излагаемый путь диагностики как нельзя лучше вписывается в рамки классического способа клинической диагностики, который В.В. Серов называл общепатологическим подходом к познанию болезни (Серов В.В., 1999). Новым в рассматриваемой концепции является научное доказательство валидности того или иного ФР или ассоциированного состояния (на основе принципов доказательной медицины).

Почка, как уже говорилось (гл. 2), обладает мощными механизмами ауторегуляции внутрипочечной гемодинамики на уровне гломерулы (а следовательно, и канальцев), позволяющими ей функционировать в достаточно широких пределах изменений системного АД и объема циркулирующей крови. Механизмы ауторегуляции, направленные на поддержание стабильного гемодинамического давления

в клубочке, несмотря на внешние возмущения в виде падения (повышения) АД или гиповолемии (гиперволемии), заключаются в синхронном изменении просвета приносящей (*a. afferens*) и выносящей (*a. efferens*) артериол клубочка.

У пациентов пожилого возраста при артериальной гипертензии, распространенном атеросклерозе, сахарном диабете и у больных с ХБП отмечается развитие артериолосклероза, в который оказываются вовлеченными и *aa. afferens*. Морфологически артериолосклероз представлен гиалинозом и миоинтимальной гиперплазией, ведущих к сужению просвета артериолы и к нарушению механизмов миогенной регуляции ее тонуса. В результате почка приобретает повышенную чувствительность к изменениям среднего АД, даже в пределах нормальных величин. В клинике в подобных случаях может отмечаться развитие ОПП (преренального) без указаний в анамнезе на эпизод значимого снижения АД, что затрудняет дифференциальную диагностику самого ОПП. Обычно у постели больного приходят к заключению, что эпизод выраженной гипотонии был, но его не смогли зарегистрировать. На самом деле такой вариант может быть обозначен как нормотензивное преренальное ОПП (Abuello J.G., 2007). Особое значение следует придавать артериальной гипотензии как фактору риска развития ОПП у соматически тяжелых пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. По данным Lehman L.W. и соавт. (2010), которые проанализировали данные обследования 25 328 пациентов в возрасте старше 15 лет, проходивших лечение в ОРИТ, риск развития ОПП, оцениваемый по критериям AKIN (повышение креатинина крови на 0,3 мг/дл и более или увеличение его концентрации на 50% по сравнению с базальным уровнем) увеличивался на 3% на каждый 1 мм рт. ст. падения среднего АД ниже 80 мм рт. ст. (95% ДИ 1,02–1,04; $p < 0,0001$). За каждый час наблюдения пациента со средним АД 70, 60 и 50 мм рт. ст. относительный риск развития ОПП соответственно возрастал на 2% (95% ДИ 1,00–1,09; $p = 0,0034$), 5% (95% ДИ 1,02–1,08; $p = 0,0025$) и на 22% (95% ДИ 1,04–1,43; $p = 0,0122$). Особенности физиологических механизмов ауторегуляции и их нарушения находят свое подтверждение в эпидемиологических исследованиях, в которых было показано, что пожилой возраст, мужской пол и черная раса (последние два фактора по неизвестным на сегодня причинам) ассоциируются с высокой частотой развития ОПП (Xue J.L. et al., 2006; Liangos O. et al., 2006). Исключением из общего правила гендерных различий в частоте развития ОПП являются больные, которым предстоят кардиохирургические вмешательства или рентгеноконтрастные процедуры. В этих группах относительный риск ОПП ассоциирован с женским полом (Coppolino G.J. et al., 2013; Hung Y.M. et al., 2012). В настоящее время большинство исследователей пришли к единой точке зрения, что фактором риска следует считать возраст 65 лет и старше. Кроме того, пожилой возраст и мужской пол пациентов — это факторы риска в отношении более тяжелого течения ОПП, требующего применения ЗПТ (Hsu R.K. et al., 2013).

Помимо механизмов нарушения ауторегуляции внутрипочечного кровообращения, вследствие артериолосклероза *aa. afferens* с возрастом отмечается целый ряд морфологических и следующих за ними функциональных изменений, ведущих в конечном итоге к снижению общего почечного резерва в противостоянии действию повреждающих факторов (*табл. 3.3*).

Следует также учесть, что у пожилых лиц снижена мышечная масса и увеличена доля жировой ткани, которая, как известно, содержит меньше воды. Вследствие

Таблица 3.3

Возрастные морфологические и функциональные изменения почек

Морфологические изменения	♦ Снижение общей массы паренхимы почки; ♦ уменьшение толщины кортикального слоя; ♦ увеличение числа полностью склерозированных клубочков (глобальный гломерулосклероз) на единицу объема коркового слоя; ♦ утолщение базальных мембран клубочков; ♦ расширение мезангиального матрикса; ♦ уменьшение числа канальцев и их длины; ♦ утолщение стенки внутрипочечных сосудов, артериолосклероз *a. afferens* (гиалиноз и миоинтимальная гиперплазия), вызывающих сужение артерий
Функциональные изменения	♦ Снижение почечного кровотока (на 10% каждые 10 лет после 40 лет); ♦ снижение СКФ (в среднем 1 мл/мин/год после 45 лет) вследствие гломерулосклероза, с единовременным развитием гиперфильтрации в оставшихся клубочках; ♦ снижение осморегулирующей функции почек

этого с возрастом снижается общее количество воды тела, поэтому даже незначительные ее потери (через почки, желудочно-кишечный тракт, кожу, легкие и вследствие кровотечения) могут приводить к развитию гиповолемии. В случаях резкого ограничения содержания поваренной соли в диете, особенно на фоне ХБП и/или приема мочегонных, возрастные изменения канальцевых функций в отношении эффективности процессов реабсорбции натрия могут обусловливать гиповолемию и служить фактором риска в отношении ОПП. Кроме того, из-за снижения мышечной массы у пожилых людей уменьшена генерация креатинина, концентрация которого в крови вследствие этого неудовлетворительно отражает тяжесть течения самого ОПП, а следовательно, ранние стадии острой дисфункции почек могут не диагностироваться. Обычно с подобными ситуациями приходится встречаться в хирургических отделениях (травматология, кардиохирургия, гепатология, урология), когда врач, оценивая функцию почек, полагается исключительно на уровень креатинина крови. Логично, что некоторые авторы рекомендуют в этих случаях у пожилых лиц ориентироваться на значения СКФ, определенной по уровню цистатина С в крови (Herget-Rosenthal S. et al., 2004).

Другим существенным ФР в отношении развития ОПП является наличие у больного ХБП, при которой нарушаются не только процессы ауторегуляции гломерулярного кровообращения, но и отмечаются необратимые морфологические изменения в почечной ткани, представленные гломеруло- и тубулоинтерстициальным склерозом. В связи с уменьшением числа нефронов оставшиеся вынуждены функционировать в более напряженном режиме. На каждый из нефронов увеличивается гемодинамическая нагрузка (гипертензия и гиперфильтрация) и возрастают требования к процессам реабсорбции и секреции. Все механизмы компенсации в этих случаях функционируют на пределе своих возможностей. В большинстве крупных эпидемиологических исследований было доказано, что предсуществующая ХБП является мощным фактором риска развития ОПП. Так, относительный риск возникновения ОПП, требующего начала ЗПТ, возрастает почти вдвое в группе лиц с СКФ, равной 45–59 мл/мин/1,73 м^2 по сравнению с теми, у которых СКФ составляет

более 60 мл/мин/1,73 м² и в 40 раз у тех, у кого СКФ равняется 15 мл/мин/1,73 м² (Hsu C.Y. et al., 2007).

В уже упоминавшемся исследовании Liangos O. и соавт. (2006) ХБП в качестве сопутствующей патологии присутствовала в 4,6% случаев в общей когорте пациентов (без ОПП), тогда как в группе пациентов, перенесших ОПП, указания в диагнозе на предшествующую ХБП фигурировали в 30,6% случаев. В течение более чем полутора лет наблюдения за 6825 пациентами с ХБП у 45% был отмечен по крайней мере один эпизод ОПП (Lafrance J.P. et al., 2010). Крайне важное значение имеет оценка выраженности снижения СКФ (стадии ХБП) в предоперационном периоде у больных, которым предстоит кардиохирургическое вмешательство. Фактором риска ОПП у этой категории пациентов является рСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) менее 50 мл/мин/1,73 м² (Noyez L. et al., 2006).

При радиоконтрастных процедурах относительный риск развития ОПП при СКФ 50 мл/мин/1,73 м² составляет только 0,04%, при СКФ 20 мл/мин/1,73 м² — 12%, а при снижении СКФ до 10 мл/мин/1,73 м² возрастает до 48%. Если причиной ХБП в этих случаях выступает диабетическая нефропатия, то относительный риск ОПП при СКФ 50 мл/мин/1,73 м² увеличивается до 0,2%, при СКФ 20 мл/мин/1,73 м² составляет 43%, а при СКФ 10 мл/мин/1,73 м² равняется 84% (McCullough P.A. et al., 1997).

При ретроспективном анализе госпитальной базы больных (34 802 пациента в возрасте старше 17 лет) было установлено, что анемия (по критериям ВОЗ) при поступлении, не связанная с ХБП, была значимым предиктором внутрибольничного ОПП (по классификации RIFLE); относительный риск 1,5 95% ДИ 1,4–1,6 (Shema-Didi L. et al., 2010).

Сердечная недостаточность занимает особое место в списке состояний, часто ассоциирующихся с ОПП. Этому есть несколько объяснений. Хроническая сердечная недостаточность, как правило, является исходом длительно текущей патологии сердечно-сосудистой системы. К моменту ее диагностики (даже инструментальной, не говоря о клинической симптоматике) в почке уже существуют морфологические изменения в виде гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза, а клинически у большинства пациентов выявляется ХБП (снижение СКФ, микроальбуминурия). Так, например, при хронической сердечной недостаточности микроальбуминурия (маркер ХБП) регистрируется в 44–56% случаев (Jackson C.E. et al., 2009; Niizeki T. et al., 2013). При декомпенсации сердечной недостаточности только у 9% пациентов можно говорить об отсутствии ХБП на основании СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (Heywood J.T. et al., 2007).

При застойной сердечной недостаточности, несмотря на гиперволемию, отмечается снижение эффективного объема циркулирующей крови, вследствие чего происходит активация симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем. Синтезируемый в большом количестве ангиотензин II приводит к спазму выносящей артериолы, а норэпинефрин (медиатор симпатических нервных волокон, синоним — норадреналин) — к спазму *a. afferens* и вторично стимулирует образование ангиотензина II. В условиях даже умеренного снижения перфузии почек выше описанные нейрогуморальные сдвиги могут приводить к срыву механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровообращения.

Следует также заметить, что компенсаторной реакцией почки на увеличение вазоконстрикции является возрастание местного синтеза простагландинов. Сахарный

диабет представляет собой двойную угрозу для пациента, поскольку ведет не только к развитию ХБП, но и увеличивает риск возникновения ОПП. Особенно высоким является удельный вес сахарного диабета как фактор риска развития ОПП у пациентов, которым предстоят кардиохирургические вмешательства (Chertow G.M. et al., 1998; Chertow G.M. et al., 1997; Thakar C.V. et al., 2005) или рентгеноконтрастные процедуры (Mehran R. et al., 2004). Патофизиологические механизмы, объясняющие высокую чувствительность почек при диабете к повреждающим фактором, вызывающим ОПП, по-видимому, комплексные и включают артериолосклероз *aa. afferens* с нарушением механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровообращения, а также ХБП и сердечную недостаточность, часто сопутствующих диабету.

Билатеральный стеноз почечных артерий сопровождается изначальной гипоперфузией почек, поскольку давление крови дистальнее места стеноза снижено. В этих условиях СКФ поддерживается на должном уровне за счет активации механизмов ауторегуляции и, главным образом, благодаря действию ангиотензина II, вызывающего констрикцию *a. efferens*. Ангиотензин II стимулирует экспрессию трансформирующего (TGF-β_1) и тромбоцитарного (PDGF-B) факторов роста, что приводит к аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса и коллагена IV типа в периваскулярной ткани, интерстиции и в клубочке (Meyrier A. et al., 1998; Lerman L.O. et al., 2009). Продолжительный период вазоконстрикции завершается структурными изменениями микрососудистого русла почки. В развитии процесса фиброзирования почечной паренхимы принимают также участие альдостерон, свободные окисленные радикалы, продукция которых стимулируется ангиотензинном II, и симпатическая нервная система. В результате формируется ишемическая нефропатия и ХБП. По данным некоторых авторов, ишемическая нефропатия является третьей по значимости после сахарного диабета и гломерулонефрита, причиной формирования ХБП стадии 5Д (Mailloux L.U. et al., 1994). Система ауторегуляции внутрипочечного кровообращения при билатеральном стенозе функционирует на предельном уровне, вазоконстрикторному действию ангиотензина II противостоит система простагландинов, за счет активации которой предотвращается генерализованное сужение всех внутрипочечных артерий (Mann B. et al., 2001; Imakishi M. et al., 2001). В этих условиях чувствительность почки к внешним воздействиям в виде гиповолемии, гипотензии или к некоторым медикаментам снижена и риск возникновения ОПП высокий. Если имеется стеноз *a. renalis* с одной стороны, функционируют все те же механизмы компенсации, после истощения которых развивается ишемическая нефропатия с переходом в нефросклероз (вторично сморщенная почка). Однако риск развития ОПП при одностороннем стенозе почечной артерии невысок, поскольку контрлатеральная почка функционирует в нормальном режиме.

К факторам риска, которые подлежат клиническому анализу в любых случаях ОПП, следует отнести факт приема таких препаратов, как иАПФ, антагонисты AT_1-рецепторов и НПВП. Причем в этом случае речь идет не об их нефротоксичности (которая у некоторых препаратов действительно отмечается), а о присущей им способности оказывать влияние на систему ауторегуляции внутрипочечного кровотока. При всех уже рассмотренных патологических состояниях (пожилой возраст, ХБП, сахарный диабет, сердечная недостаточность и др.), когда уровень гломерулярного гидростатического давления поддерживается за счет миогенной дилатации *a. afferens* и вазоконстрикции *a. efferens*, обусловленной ангиотензином II, иАПФ

и антагонисты AT_1-рецепторов, блокируя действие ангиотензина II, могут приводить к острому снижению СКФ. Особенно значимый неблагоприятный эффект этих препаратов отмечается в тех случаях, когда имеется сочетание нескольких патологических процессов у одного больного. Например, ХБП высокой степени и сердечная недостаточность, сахарный диабет и ХБП, сахарный диабет и сердечная недостаточность и т.д. Несмотря на то что применение препаратов, блокирующих действие ренин-ангиотензиновой системы, у больных с билатеральным стенозом почечных артерий оказывает хороший гипотензивный и нефропротективный эффекты, что позволяет в ряде случаев обойтись без хирургического вмешательства, у большинства больных на фоне лечения отмечается снижение СКФ. Однако вопрос о редукции дозы или об отмене данных препаратов ставится только в том случае, когда СКФ снижается на 30% и более по сравнению с базальным уровнем. Очень важно принимать во внимание факт использования иАПФ и/или антагонистов AT_1-рецепторов у больных, которым предстоит кардиохирургическое вмешательство или радиоконтрастное исследование. В первом случае относительный риск развития ОПП увеличивается на 27,6%, а во втором — на 39%, если больной продолжает прием препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (Arora P. et al., 2008; Rim M.Y. et al., 2012). Основной профилактической мерой в отношении ОПП в приведенных выше ситуациях является прекращение приема препаратов и перевод больных на лечение другими гипотензивными средствами, что необходимо сделать за несколько дней (3–5 дн.) до предстоящих процедур.

НПВП редко оказывает прямое патогенное действие на почечную ткань, вызывая развитие острого почечного тубулярного некроза, папиллярного некроза или острого интерстициального нефрита. Значение НПВП как универсального фактора риска развития ОПП, подлежащего клиническому учету во всех случаях, заключается в том, что эти препараты блокируют синтез простагландинов в почечной ткани, нарушая тем самым механизм ауторегуляции внутрипочечного кровотока за счет вазодилатации интраренальных артерий. Особенно это характерно для случаев с высокой внутрипочечной концентрацией ангиотензина II и норэпинефрина (сердечная недостаточность, билатеральный стеноз почечных артерий, ХБП) или для случаев истинной гиповолемии или патологических состояний со сниженным эффективным объемом циркулирующей крови (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени). При всех вышеперечисленных патологических процессах внутрипочечная гемодинамика поддерживается на должном уровне за счет действия простагландинов. В ранних эпидемиологических исследованиях было установлено, что относительный риск развития ОПП в общей популяции населения увеличивается в 3–4 раза в случае постоянного приема НПВП, по крайней мере, в течение месяца (Huerta C. et al., 2005; Perez Gatthann S. et al., 1996). По данным более поздних исследований, относительный риск ОПП в случае приема НПВП составил 1,82 и оказался немного ниже для селективных блокаторов ЦОГ-2 (Lafrance J.P., Miller D.R., 2009). Особенно высоким риск ОПП оказывается в группе пациентов, принимающих комбинации препаратов: диуретики, иАПФ и/или антагонисты AT_1-рецепторов в сочетании с НПВП (Lapi F. et al., 2013). Несмотря на то что не только врачи, но и пациенты хорошо осведомлены в отношении неблагоприятного действия НПВП при некоторых состояниях, в общей популяции населения продолжается их широкое использование. По данным медицинских статистических отчетов

США, 10,2% больных, несмотря на среднюю и тяжелую стадии ХБП, не прекращают прием НПВП (Plantinga L. et al., 2011).

Заключение. Понятие о факторах риска, впервые возникшее в превентивной (профилактической) медицине, нашло широкое применение в современной клинической диагностике, где их следует рассматривать не в качестве непосредственных причин повреждения почек, а в качестве условий, способствующих реализации действия основных патогенных факторов. В ряде конкретных клинических ситуаций подобные «условия» носят необходимый характер. ФР условно можно поделить на неизменяемые, которые носят конституциональный характер, и изменяемые, обусловленные в той или иной мере ятрогенными воздействиями. Также необходимо выделить в отдельную группу патологические состояния, которые чаще всего ассоциируются с ОПП (*табл. 3.4*).

Важно подчеркнуть, что концепция ФР в современной клинической диагностике ОПП полностью соответствует классическим представлениям о патогенетической диагностике в медицине. С помощью общепринятых клинических методов диагностики (анамнез, физикальное обследование) любой врач может выявить большинство факторов, способствующих возникновению ОПП. В современной медицине возросла частота ятрогенных ОПП, обусловленная увеличением числа кардиохирургических вмешательств и рентгеноконтрастных процедур, что требует от врача любой специальности оценить изначальный уровень функционального состояния почек и обладать способностью прогнозировать степень риска вероятного развития ОПП. Факторы риска имеют значение как в предиктивной, так и в презентационной диагностике ОПП. В первом случае врач, анализируя ФР и ассоциированные состояния, сначала относит пациента к определенной группе риска. Далее он применяет стратегию диагностики в «режиме ожидания», которая заключается,

Таблица 3.4

Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек

Факторы риска	
Неизменяемые	*Изменяемые*
• Возраст ≥ 65 лет; • мужской пол*; • черная раса	• Ятрогенная гипоперфузия почек; • неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия); • прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты; • артериальная гипотензия; • иАПФ; • антагонисты AT_1-рецепторов; • НПВП; • комбинация вышеуказанных препаратов
Ассоциированные состояния	
• Хроническая болезнь почек (3 ст. и более); • анемия; • сахарный диабет (диабетическая нефропатия); • артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз); • застойная сердечная недостаточность; • билатеральный стеноз почечных артерий	

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

во-первых, в определении исходного состояния функции почек и в оценке их функционального резерва (концентрация креатинина крови, уровень СКФ), во-вторых, в организации динамического контроля за указанными показателями, а в-третьих, в использовании биомаркеров в качестве наиболее ранних диагностических тестов при ОПП.

Во втором случае, когда врач сталкивается с уже сформировавшимся ОПП (презентационная диагностика), анализ ФР и ассоциированных состояний помогает ему более точно оценить преморбидный фон пациента, а следовательно, разработать оптимальный план лечебных мероприятий и составить представление о ближайшем и отдаленном прогнозе в каждой конкретной клинической ситуации.

3.2.3. Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек

Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина

Поздняя диагностика ОПП, когда уже развились необратимые повреждения почечной ткани, существенно снижает эффективность лечебных мероприятий. Неудивительно, что смертность и развитие терминальной почечной недостаточности у пациентов с ОПП остаются на стабильно высоком уровне в течение последних 50–60 лет, несмотря на очевидные успехи в техническом совершенствовании методов ЗПТ. Возможно, что применение биомаркеров повреждения почечной ткани в диагностике ОПП (предиктивная дианостика), 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, протеомики, достижения в расшифровке генома человека, а также развитие информационных технологий 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. По мнению большинства исследователей, биомаркеры в идеале должны удовлетворять следующим требованиям (Edelstein C.L., 2011):

1. Обладать способностью к топической диагностике поврежденного компартмента нефрона (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение).
2. Нести информацию о характере (этиологии) и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП, ОПП на ХБП).
3. Обладать высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное, постренальное).
4. Иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов ОПП: смертности, развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.
5. Предоставлять возможность динамического контроля над эффективностью проводимой терапии.

Принципы классификации биомаркеров острого повреждения почек. Биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса (Edelstein C.L., 2011), должен отражать течение патогенетических этапов развития ОПП. Один из наиболее распространенных подходов к классификации — соотношение биомаркера с преимущественной локализацией повреждения определенного микроструктурного компартмента почки (Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmouder R. et al., 2010). Другой подход основан на патофизиологическом принципе, когда определенные биомаркеры соотносятся с характером патологического процесса (*табл. 3.5*) (Tesch G.H., 2010). Целесообразным представляется включение в данную модель группы биомаркеров апоптоза (аннексин-5), поскольку данный процесс является достаточно ранним этапом повреждения почечной ткани. Способность маркера отражать различные этапы течения ОПП предопределило их дифференциацию по клинической значимости (Noto A., Cibecchini F., Fanos V. et al., 2013).

Следует сказать, что первые клинические исследования, доказывающие роль биомаркеров в диагностике ОПП, были выполнены на достаточно узких и специфических когортах больных. Впоследствии попытки валидизировать возможность их использования в более разнородных группах оказались не столь результативными (Kokkoris S., Pipili C., Grapsa E., 2013), так как в большинстве из них оценивалась роль биомаркеров в презентационной диагностике ОПП, которое было предварительно верифицировано на основании оценки уровня креатинина. 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 (см. табл. 3.5) (Geus H., Betjes M., Bakker J., 2012), используемую в данной работе.

Белки, экспрессия которых повышается при остром повреждении почек. *Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин* (*NGAL/липокалин-2*) обладает небольшой молекулой массой 25 кДа, состоит из 178 аминокислот. Изначально липокалин-2 был обнаружен в желатиназе (матриксная металлопротеиназа 9) нейтрофилов человека, что и определило его альтернативное название. Впоследствии была доказана способность NGAL экспрессироваться и в других клетках человека, в частности, в адипоцитах, респираторном и клеточном эпителии, гепатоцитах, почечных канальцах, иммунных клетках. Физиологическая роль NGAL определяется тем, с какими молекулами он связывается. Свободный NGAL (Апо-NGAL) быстро связывает внутриклеточное железо, что ведет к подавлению процессов пролиферации и индукции апоптоза. NGAL, связанный с сидерофорами и железом, активирует внутриклеточный транспорт железа, что, наоборот, повышает пролиферацию и эпителиальную трансформацию. Когда же NGAL связывается с MMP-9, активируется проонкогенный эффект последней. Данная концепция схематично представлена на *рис. 3.2*.

Экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов в биологических средах организма. Первый называется системным и определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови. При повреждении почек повышается синтез вещества во всех тканях организма, что, как считается, принимает участие в запуске природного механизма защиты почек и определяется цито-

Таблица 3.5

Классификация биомаркеров острого повреждения почек

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, α_1-микроглобулин, β_2-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-OH-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, α_1-микроглобулин, β_2-микроглобулин
4. Внутриклеточные энзимы	NAG, a-GST, p-GST, ГГТП, ЩФ

Примечание: NGAL — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, KIM-1 — молекула почечного повреждения, L-FABP — печеночный протеин, связывающий жирный 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).

протективными свойствами NGAL. Повышение концентрации NGAL в сыворотке крови обусловлено как накоплением вследствие снижения фильтрационной функции почек, так и возросшей реабсорбцией данного белка в проксимальных канальцах, которая осуществляется по механизму мегалин-опосредованного эндоцитоза, обеспечивая рециркуляцию NGAL. Второй пул называется мочевым и обусловлен

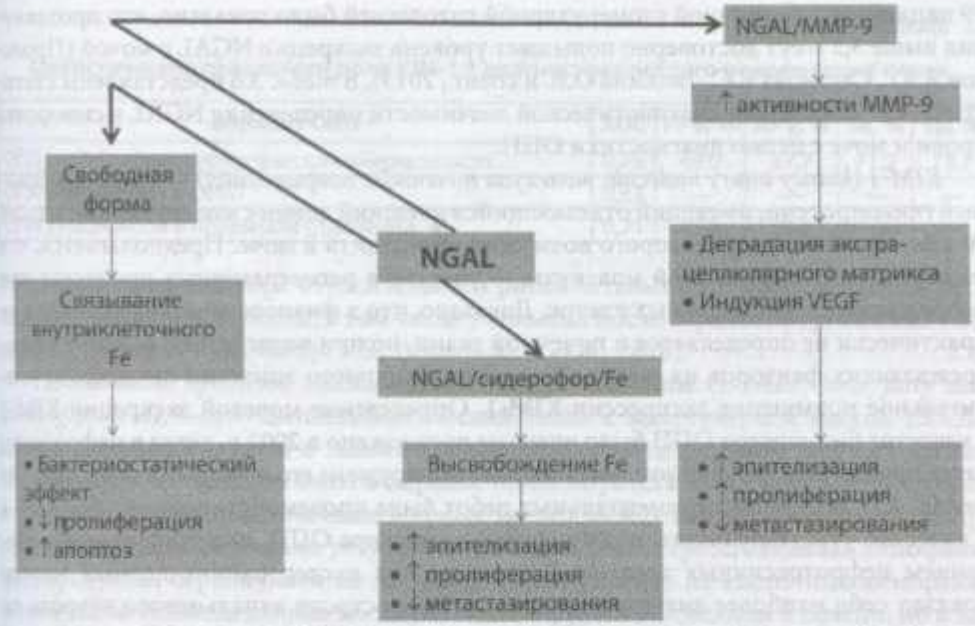


Рис. 3.2. Биологическая роль NGAL в зависимости от связывания с различными молекулами

увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013).

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 использования уровня NGAL крови и мочи в качестве ранней диагностики ОПП, доказана высокая чувствительность (95%) и специфичность (95%), а также возможность с его помощью предсказывать необходимость проведения заместительной почечной терапии и оценивать относительный риск смертности.

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). Этот факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП. При обследовании

79 пациентов с первичной гломерулярной патологией было показано, что протеинурия выше 3,5 г/сут достоверно повышает уровень экскреции NGAL с мочой (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013). В *табл. 3.6* представлены статистические показатели диагностической значимости определения NGAL в сыворотке крови и моче с целью диагностики ОПП.

KIM-1 (*kidney injury molecule, молекула почечного повреждения*) — трансмембранный гликопротеин, имеющий отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче. Предполагается, что физиологическая роль этой молекулы — участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, но при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1. Определение мочевой экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП было впервые предложено в 2002 г., когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная экспрессия (*табл. 3.7*). В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована роль KIM-1 в качестве чувствительного и специфичного маркера ОПП, индуцированного введением нефротоксичных агентов. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чув-

Таблица 3.6

Статистические показатели роли NGAL в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,76	52,3	90,6	67,9	83,0
	Моча	0,77	48,4	67,7	75,7	76,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,79	64,7	81,5	78,5	77,5
	Моча	0,76	87,7	82,0	70,6	79,9
Рентгеноконтрастная нефропатия	Кровь	0,73	20,0	97,0	—	—
	Моча	—	—	—	—	—
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,82	70,0	99,0	—	—
	Моча	0,88	15,0	98,0	—	—

Примечание (здесь и далее): AUC (area under curve) — среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой — receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) — среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) — среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста); Se (sensitivity) — чувствительность диагностического теста (доля лиц с заболеванием, имеющих положительный результат диагностического теста); Sp (specificity) — специфичность диагностического теста (доля лиц без заболевания, имеющих отрицательный результат диагностического теста); данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 г. (Tsigou E., Psallida V., Demponeras C., 2013; Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al., 2013); статистические термины переведены в соответствии с работой Михайловской М., Шерстобитова М., 2009.

Таблица 3.7

Статистические показатели роли KIM-1 в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,75	49,0	87,7	71,2	73,1
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,63	—	—	—	—
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,71	17,0	95,0	—	—

ствительного предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств (Koyner J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R. et al., 2010).

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-Ikemori 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

Таблица 3.8

Статистические показатели роли IL-18 в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,69	43,3	88,7	75,0	66,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,61	62,0	78,0	—	—
Рентгеноконтрастная нефропатия	0,72	20,0	96,0	—	—
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,64	14,0	94,0	—	—

мочевой экскреции IL-18 у пациентов с сепсисом (Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T. et al., 2010). Статистическая оценка диагностической значимости IL-18 в диагностике ОПП приведена в *табл. 3.8*.

Функциональные маркеры. *Цистатин С* представляет собой полипетидную 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. 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 мочевой 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., Moutereau S., Zater M. et al., 2006).

В качестве примера ранней диагностики ОПП на основании оценки СКФ по цистатину С можно привести клинический случай наблюдении пациентки с AL-амилоидозом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток крови, госпитализированной в клинику СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. На *рис. 3.3* представлена динамика сывороточной концентрации креатинина и цистатина С. На четвертый день после пересадки стволовых клеток у больной развился инфекционно-токсический шок при концентрации креатинина, остававшейся прежней и соответствовавшей нормальной азотовыделительной функции почек — СКФ 94 мл/мин; отмечалось нарастание уровня цистатина С; расчетная СКФ по цистатину С (формула CKD-EPI 2012) составляла 26 мл/мин/1,73 м^2. Лишь через трое суток был отмечен подъем концентрации креатинина сыворотки крови, и значения СКФ по цистатину С и креатинину сравнялись.

В метаанализе, проведенном в 2011 г., были проанализированы результаты 19 исследований (3336 пациентов). На основании результатов сравнительного анализа

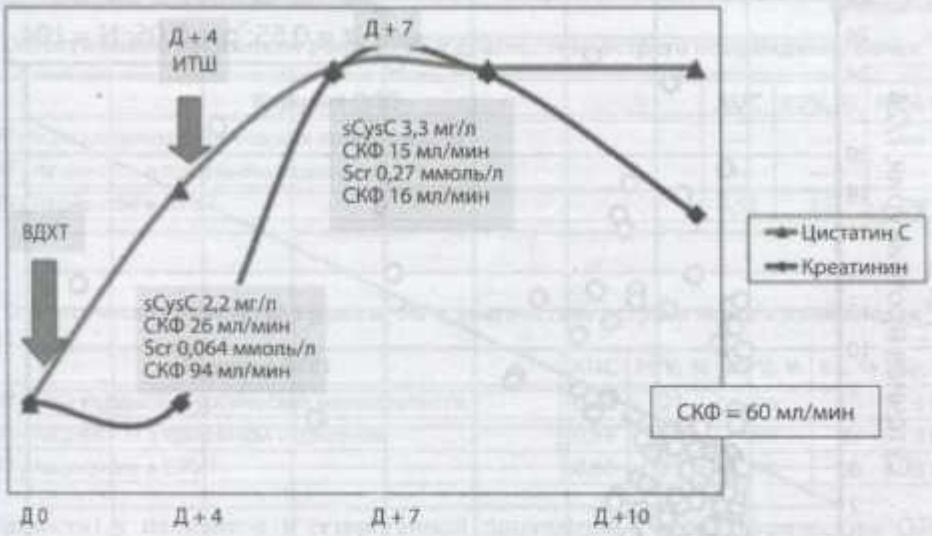


Рис. 3.3. Динамика цистатина С и креатинина у пациентки с ОПП на фоне развития инфекционно-токсического шока (ИТШ): ВДХТ — высокодозная химиотерапия, sCysC — концентрация цистатина С сыворотки крови, Scr — концентрация креатинина сыворотки крови, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формулам CKD-EPI

был сделан вывод, что увеличение концентрации цистатина С в сыворотке — это хороший предиктором ОПП (чувствительность — 86%, специфичность — 82%), тогда как цистатин С мочи обладает умеренной диагностической значимостью (Zhang Z., Lu B., Sheng X. et al., 2012). В 2012 г. результаты этого метаанализа были дополнены новыми исследованиями, на основании чего авторы заключили, что цистатин С является скорее хорошим маркером, нежели предиктором ОПП, что вполне соответствует клиническим задачам (Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A., 2012). Средние параметры, отражающие диагностическую значимость цистатина С у пациентов с ОПП, отражены в *табл. 3.9.*

При использовании цистатина С в диагностике ОПП следует иметь в виду следующие ограничения. Доказано, что на его сывороточную концентрацию может влиять курение, дисфункция щитовидной железы, высокий уровень С-реактивного белка,

Таблица 3.9

Статистические показатели роли цистатина С в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,73	63	84
	Моча	0,65	52	82
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,80	42	85
	Моча	0,68	75	95
Рентгеноконтрастная нефропатия	Кровь	0,93	56,7	98,0
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,87	48,0	94,0
	Моча	0,59	32,0	84,0

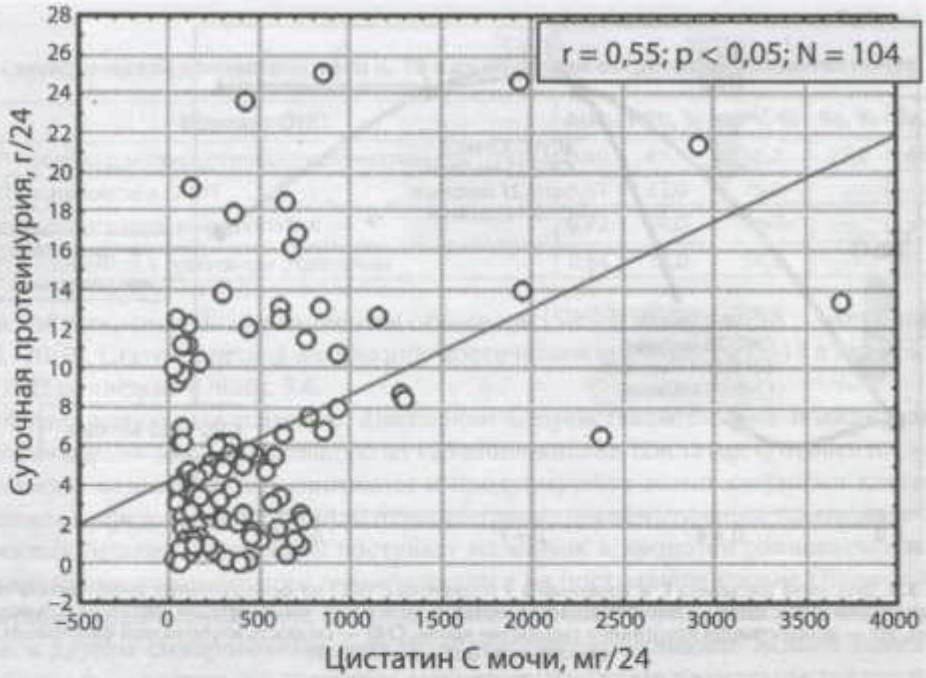


Рис. 3.4. Зависимость суточной экскреции цистатина С с мочой от протеинурии (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013).
Публикуется с разрешения редакции журнала «Нефрология»

терапия глюкокортикоидами, наличие сепсиса. В то же время экскреция цистатина С с мочой, как и NGAL, зависит от выраженности протеинурии в связи с конкуренцией с альбумином за мегалин-кубулин-опосредованный эндоцитоз в проксимальных канальцах (*рис. 3.4*) (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт., 2013).

Низкомолекулярные белки мочи в диагностике острого повреждения почек. *Бета-2-микроглобулин.* Бета-2-микроглобулин (β_2-МГ) является легкой цепью главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (MHC I), экспрессирующегося на поверхности всех ядросодержащих клеток. Бета-2-МГ диссоциирует от тяжелой цепи (в условиях клеточного цикла) и в виде мономера поступает в циркуляцию, а затем свободно фильтруется (молекулярная масса — 11,8 кДа), реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев.

Повышение экскреции β_2-МГ отмечалось в качестве раннего маркера канальцевого повреждения в различных ситуациях, в том числе при воздействии нефротоксических агентов, после трансплантации почки и кардиохирургических вмешательств, предшествуя нарастанию креатинина сыворотки на 4–5 дней (*табл. 3.10*).

Альфа-1-микроглобулин. Альфа-1-микроглобулин (α_1-МГ) — белок с молекулярной массой 27–33 кДа, синтезирующийся в печени, около 50% которого циркулирует в комплексе с IgA. Установлено, что α_1-МГ может являться чувствительным маркером проксимальной дисфункции в ранней фазе повреждения, когда еще не выявляются гистологические изменения (*табл. 3.11*).

Кроме того, высокий уровень α_1-МГ может быть предиктором неблагоприятного исхода (потребность в заместительной почечной терапии, поступления в ОРИТ,

Таблица 3.10

Статистические показатели роли β_2-МГ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	—	—	—
ОПП у пациентов в приемном отделении	—	—	—
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,51	15	79

Таблица 3.11

Статистические показатели роли α_1-МГ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,62	21	94	75	61
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,89	17	99	80	81
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,86	72	93	88	81

смертности) у пациентов в гетерогенной популяции с неолигоурическим ОПП, а также в общей популяции больных с острой дисфункцией почек (Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J. et al., 2004).

Ретинолсвязывающий протеин (РСП) — белок с молекулярной массой 21 кДа, синтезируется в печени и является транспортером витамина А из печени в различные органы и ткани. Свободно фильтруется в клубочке с последующей реабсорбцией и катаболизмом в клетках проксимальных канальцев.

При наблюдении пациентов с тубулярным повреждением на фоне воздействия различных факторов — антибиотиков, нефротоксических веществ — установлено, что РСП является чувствительным индикатором канальцевой дисфункции. При диагностике острого канальцевого некроза у пациентов, поступающих в ОРИТ, значение площади под ROC-кривой при оценке мочевой экскреции РСП составило 0,80 (Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J. et al., 2004).

Внутриклеточные энзимы в диагностике острого повреждения почек. Эпителиоциты различных отделов нефрона содержат большое количество разнообразных энзимов. Присутствие различных ферментов в моче или значимое увеличение их активности может быть обусловлено как увеличением их экспрессии в ответ на острое повреждение, так и их утечкой при разрушении клеток. Выделяют несколько классов ферментов.

1. Лизосомальные: N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (НАГ).
2. Белки цитозоля: альфа- и пи-глютатион-С-трансфераза (альфа-ГСТ и пи-ГСТ).
3. Ферменты щеточной каймы: гаммаглютамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ) (Sushrut S., Waikar J., Bonventre V. et al., 2008).

Ферменты щеточной каймы располагаются в микроворсинках апикальной поверхности клеток проксимальных канальцев, поэтому их экскреция отражает менее тяжелое повреждение почечной ткани, чем ферментурия, исходящая из лизосом или цитоплазмы.

МикроРНК в диагностике острого повреждения почек. МикроРНК являются небольшими эндогенными молекулами, состоящими из маленького (20–25)

количества нуклеотидов, биологическая роль которых заключается в регулировании экспрессии генов. Механизм действия основан на распознавании небольших последовательностей матричных РНК (мРНК), что позволяет одной молекуле микроРНК регулировать экспрессию большого количества мРНК, осуществляя таким образом посттранскрипционную регуляцию. В настоящее время доказана их роль в физиологических процессах почечной ткани (Wessely O., Agrawal R., Tran U., 2010). МикроРНК могут секретироваться в экстрацеллюлярное пространство, что позволяет идентифицировать их в таких биологических средах, как кровь и моча. Данные факты предопределили интерес к микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров повреждения почечной ткани, в том числе и при ОПП.

Экспериментальные исследования модели ишемия/реперфузия на животных позволили выявить панель девяти микроРНК, экспрессия которых повышается при развитии почечного повреждения (Godwin J.G., Ge X., Stephan K., 2010). В то же время имеются данные, что некоторые микроРНК обладают протективным эффектом в отношении почечной ткани.

В настоящее время только появляются публикации, касающиеся клинических аспектов использования микроРНК в диагностике ОПП. В одном из первых исследований была обнаружена повышенная экспрессия miR-210 в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, повышенная концентрация данной молекулы являлась независимым предиктором смертности через четыре недели после начала заместительной почечной терапии (Lorenzen J.M., Kielstein J.T., Hafer C. et al., 2011). В другой работе было показано, что экспрессия в почечной ткани miR-21 и miR-155 повышается при ишемии/реперфузии и токсическом повреждении, что сопровождается соответствующим изменением их концентрации в крови и моче при сравнении с контрольной группой (Saikumar J., Hoffmann D., Kim T.M. et al., 2012). Использование панели десяти микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения позволило получить практически 100% значения чувствительности и специфичности, при этом повышение уровня микроРНК в крови предшествовало повышению уровня креатинина. Данное сочетание позволило также оценивать тяжесть ОПП, его генез (преренальный или ренальный) и этиологию. Несмотря на то что это единичные работы, они наглядно демонстрируют, что микроРНК могут способствовать более точной диагностике ОПП по сравнению с классическими биомаркерами, а также проводить дифференциальный диагноз между его различными вариантами.

Прочие биомаркеры. Несмотря на то что многие маркеры, изученные при экспериментальных исследованиях, не оправдали своей роли при внедрении в клиническую практику, продолжается поиск новых молекул, определение которых в крови и моче способно улучшить диагностику ОПП.

При исследовании метаболомики у 99 пациентов с ОПП ангиотензиноген мочи показал себя предиктором его развития, отражая степень последующего нарастания азотемии (Alge J.L., Karakala N., Neely B.A. et al., 2013). Подавление экспрессии в почках белка Клото (Klotho), являющегося ко-рецептором для фактора роста фибробластов FGF-23, продемонстрировано в экспериментальных моделях ОПП. Изоформа натрий-водородого обменника (NHE-3), который располагается на апикальной поверхности клеток тубулярного эпителия, как было доказано при экспериментальных

исследованиях, экскретируется с мочой при повреждении клеток. Фетуин-А является острофазовым белком, который синтезируется печенью. Была выявлена его повышенная концентрация у пациентов с ОПП по сравнению с контрольной группой, причина которого осталась не вполне ясной, что ставит вопрос о продолжении исследований значимости оценки уровня данной молекулы в моче. Нетрин-1 — белок с молекулярной массой 50–75 кДа, физиологическая роль которого — участие в неоваскуляризации, туморогенезе и клеточной адгезии. При экспериментальных исследованиях была продемонстрирована его повышенная экскреция при гипоксическом и токсическом повреждении почек, при этом было отмечено снижение концентрации нетрина-1 в крови при реперфузии, что открывает возможность использования данного маркера в прогнозировании восстановления функции почек при ОПП.

Использование панели биомаркеров в диагностике острого повреждения почек. 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 концентаций 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.

Заключение. В настоящее время накоплена доказательная база, позволяющая говорить о возможности использования ряда биомаркеров сыворотки крови и мочи в дифференциальной диагностике ОПП (*табл. 3.12*). На основании динамической модели ОПП/ОБП в 2009 г. была предложена концепция фазоспецифических биомаркеров (*рис. 3.5*), в соответствии с которой биомаркеры можно условно разделить на четыре класса в зависимости от так называемой фазы ОПП. Маркеры фазы 1 позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском развития ОПП, и этим требованиям из известных на сегодняшний день маркеров могут отвечать только микроРНК. Маркеры фазы 2 отражают ранние этапы повреждения различных структур почечной ткани до снижения функции, в качестве примера можно привести NGAL, KIM-1, L-FABP и др. Маркеры фазы 3, или функциональные (креатинин, цистатин С и др.), реагируют позже, позволяя мониторировать в динамике экскреторную функцию почек. Маркеры фазы 4 помогают определять вероятные исходы ОПП, такие как тяжесть развившейся ХБП, необходимость ЗПТ и смертность.



Рис. 3.5. Значение биомаркеров в оценке динамичности процесса ОПП.
Примечание. Осложнения включают развитие ХБП с исходом в ТПН

Таблица 3.12

Применение биомаркеров в дифференциальной диагностике различных вариантов ОПП

	Цистатин С	NGAL	KIM-1	IL-18	L-FABP
ОПП после АКШ	+	+	+	+	+
Преренальное ОПП	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–
Сепсис	+	+	?	+/–	+
Рентгеноконтрастная нефропатия	+	+	+	+	+
Нефротоксичность	?	+	+	+	+

3.3. Презентационная диагностика острого повреждения почек

Презентационная диагностика заключается в идентификации ОПП по клинико-лабораторно-инструментальным симптомам, отражающим разные стадии развития уже состоявшегося патологического процесса. В этом отношении она представляет собой один из ярких примеров классической медицинской диагностики у постели больного, основанной на знании врачом закономерностей формирования и развития патологического процесса (патогенеза) и на его умении проанализировать их в каждой конкретной клинической ситуации. Подобный ход диагностического поиска С.П. Боткин называл «патогенетическим диагнозом» и составлением «индиви-

дуального случая». В презентационной диагностике большое внимание уделяется также анализу ФР и ассоциированных состояний, которые в этом случае рассматриваются как условия, подчас необходимые для реализации действия патогенного фактора. Так, например, у пожилого человека, страдающего сахарным диабетом с формированием ХБП, принимающего иАПФ в качестве кардио- и нефропротективной терапии, развитие эпизода даже незначительной гиповолемии или гипотензии может послужить причиной преренального ОПП. 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.

3.3.1. Варианты клинической презентации острого повреждения почек

Приступая к диагностике, врач должен заранее иметь четкие представления о возможных вариантах клинической манифестации того или иного патологического процесса (а не нозологической формы!), которые в меньшей степени определяются этиологией, а в большей мере зависят от степени выраженности происходящих в организме патологических реакций, ведущих к нарушению структуры (анатомические или морфологические симптомы) и функции (симптомы дисфункции) органа или системы органов. Обычно за отправную точку в диагностике берется ведущий клинический симптом (симптомы), являющийся внешним проявлением внутреннего патологического процесса, а при его отсутствии используется наиболее специфичный лабораторный или инструментальный признак. 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. Последовательная семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии в конечном итоге приводит врача к констатации наличия у пациента того или иного патогенетического варианта ОПП, являющегося по своей сути «большим» синдромом. В клинически запущенных случаях (которые в наши дни встречаются редко) помимо олиго-/анурии у больного могут

отмечаться симптомы осложнений ОПП в виде гипергидратации (периферические отеки, отек легких, головного мозга), гиперкалиемии (нарушения ритма и проводимости), уремии (нарушение сознания, перикардит), нарушений функции дыхания (ацидотическое дыхание Куссмауля). Однако наличие этих осложнений не меняет главного направления клинической диагностики ОПП, в основу которого положен ведущий симптом в виде олиго-/анурии. Врач регистрирует симптом олиго-/анурии в клинике в двух ситуациях, анализ которых дает ему предварительную диагностическую информацию.

А. *Острое развитие олиго-/анурии у прежде «здорового» человека.* В данном случае речь может идти об острых патологических процессах, обусловленных: инфекцией (постинфекционный гломерулонефрит; острым интерстициальным нефритом, например при лептоспирозе или вирусной инфекции; гемолитико-уремическим синдромом с диареей); системными болезнями (системные васкулиты с преимущественным вовлечением мелких сосудов); острыми гемодинамическими расстройствами (шоковая почка); рабдомиолизом (травматические повреждения, интоксикации, медикаменты); отравлениями (например, этиленгликоль); обструкцией мочевыводящих путей (например, сдавление обоих мочеточников при ретроперитонеальном фиброзе или метастазами опухолей органов малого таза).

Б. *Острое развитие олиго-/анурии у больного с соматической патологией.* Чаще всего причиной служат гемодинамические нарушения, возникающие у больного с ХБП, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, а также осложнения при кардиохирургических операциях, оперативных вмешательствах по поводу острой патологии органов живота (панкреатит, холецистит, острая кишечная непроходимость, онкологические операции и др.). В основе хирургических осложнений могут лежать гемодинамические (истинная гиповолемия, снижение эффективного циркулирующего объема), тромбоэмболические (тромбоэмболия легочной артерии), ишемические (пережатие аорты, использование аппарата искусственного кровообращения) и токсические (гемолиз, медикаменты) причины.

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 лабораторные симптомы в виде азотемии (повышение концентрации в крови креатинина, мочевины), диэлектролитемии (гиперкалиемия). Схематично можно выделить четыре ситуации, наиболее часто встречающихся на практике.

А. «Случайное» выявление азотемии у больного, обратившегося к врачу по поводу интеркуррентного заболевания (желудочно-кишечного тракта, анемии) или у пациента, находящегося под наблюдением врача, по поводу хронической патологии (артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета и др.). В последнем случае, как правило, речь идет о пожилых людях, принимающих ингибиторы АПФ или антагонисты AT_1-рецепторов.

Б. Азотемия выявляется в контрольных биохимических анализах крови у больных, находящихся в стационаре и получающих лечение по поводу интеркуррентного заболевания. В данном случае причиной азотемии чаще всего

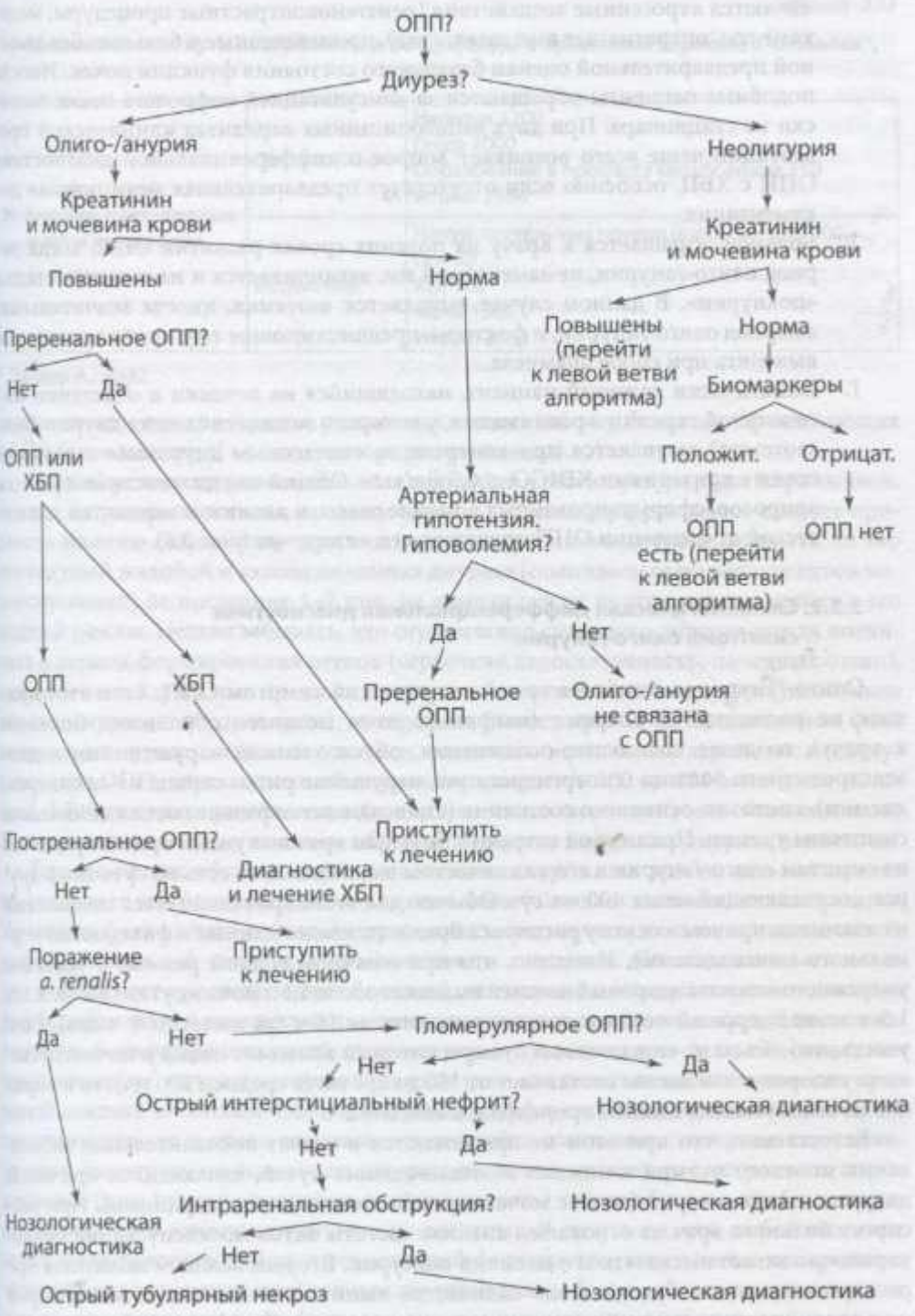


Рис. 3.6. Алгоритм общего хода клинической диагностики острого повреждения почек

являются ятрогенные воздействия (рентгеноконтрастные процедуры, медикаменты, оперативные вмешательства), произведенные у больных без должной предварительной оценки базального состояния функции почек. Иногда подобные пациенты обращаются за консультацией нефролога после выписки из стационара. При двух вышеописанных вариантах клинической презентации чаще всего возникает вопрос о дифференциальной диагностике ОПП с ХБП, особенно если отсутствует предварительная медицинская документация.

В. Больной обращается к врачу на поздних сроках развития ОПП, когда период олиго-/анурии, не замеченной им, заканчивается и начинается стадия «полиурии». В данном случае выявляется азотемия, иногда значительная, а период олиго-/анурии, и факторы, предшествующие ему, врачу приходится выяснять при сборе анамнеза.

Г. Соматически тяжелый пациент, находящийся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации, у которого эпизод снижения диуреза (или азотемия) выявляется при контроле за «почасовым диурезом» в соответствии с критериями KDIGO: ≤ 0,5 мл/кг/ч. Общий ход диагностики с учетом вопросов, сформулированных в начале главы, и анализом вариантов клинической презентации ОПП представлен в алгоритме (*рис. 3.6*).

3.3.2. Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии

Олиго-/анурия — наиболее яркий клинический симптом ОПП. Если этот признак не распознается вовремя (например, из-за позднего обращения больного к врачу), то далее возникают осложнения, обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса (гипергидратация, нарушение ритма сердца из-за гиперкалиемии), кислотно-основного состояния (ацидоз), а затем развиваются клинические симптомы уремии. При первой встрече с больным врач вынужден ориентироваться на симптом олиго-/анурии в его клиническом выражении, то есть на суточный диурез, составляющий менее 400 мл/сут. Обычно для этого врач пользуется сведениями из анамнеза, причем в основу расспроса больного кладет данные о физиологии нормального мочеотделения. Известно, что при обычном водном режиме в условиях умеренного климата здоровый человек выделяет около 1,5 л мочи в сутки (*табл. 3.13*). 1,5 л мочи здоровый человек должен выделить за 16 ч (за вычетом 8 ч сна). Если учесть, что объем мочи в мочевом пузыре, который вызывает позыв к мочеиспусканию, у здорового человека составляет от 150 до 250 мл (в среднем 200 мл), то в норме акт мочеиспускания должен происходить каждые 2 ч.

Естественно, что при этом не принимаются в расчет воспалительные заболевания мочевого пузыря и нижних мочевыводящих путей, являющихся причиной дизурии и поллакиурии (частое мочеиспускание маленькими порциями). При расспросе больного врач на основании анализа частоты актов мочеиспускания ориентировочно может высказаться о наличии олигурии. Вторым важным моментом при расспросе пациента будет анализ количества выпитой жидкости, объем которой можно установить только по отношению к напиткам (чай, кофе, минеральная вода и др.) и водной части рациона (супы) (см. табл. 3.13). Следует также учитывать факт

Таблица 3.13

Физиологические пути поступления и потери воды в организме взрослого человека*, мл/сут

Источники поступления и пути выделения	Поступление	Напитки 1200 Пища 1000 Образование в процессе метаболизма 350 **Итого:** 2550
	Выделение	Нечувствительные потери (кожа, легкие) 900 Пот 50 Кал 100 Моча 1500 **Итого:** 2550

* Вандер А., 2000.

пониженного чувства жажды у пожилых пациентов и у больных, принимающих иАПФ (ангиотензин II — стимулятор центра жажды).

Водный режим здорового человека в большей степени регулируется привычкой, нежели ощущением жажды, поэтому важное значение при расспросе следует придавать мнению самого пациента в отношении суточного диуреза: является ли это его ведущей жалобой и какова динамика диуреза (оцениваемая по частоте актов мочеиспускания) за последние 1–2 дня, не изменился ли за этот период времени его водный режим. Нельзя забывать, что ограничение суточного диуреза всегда возникает в период формирования отеков (сердечная недостаточность, почечные отеки), однако в этом случае, как правило, одновременно отмечается никтурия (увеличение объема диуреза в ночные часы), которой не бывает при ОПП. Устанавливая факт наличия олигурии, специалист должен помнить о возможных вариантах неолигурического ОПП, когда суточный диурез составляет от 500 до 800 мл и даже выше (до 1–1,5 л), поэтому врачебное мнение в отношении количества суточной мочи должно быть ориентированным главным образом на оценку динамики диуреза пациентом.

Гораздо проще обстоит дело с выявлением анурии, так как на нее, как правило, указывает сам больной, это его ведущая жалоба во всех клинических ситуациях. Установив факт наличия олиго-/анурии, врач может приступить к семиологической дифференциальной диагностике выявленного симптома. Классическая методология клинического распознавания болезней, как известно, предусматривает два вида дифференциальной диагностики: семиологическую и нозологическую. Цель семиологической дифференциальной диагностики — установление (или обоснованное предположение) патологического процесса (или его патогенеза), являющегося причиной данного симптома. Семиологическая дифференциальная диагностика предполагает наличие у врача изначальных знаний в отношении патогенеза анализируемого симптома, на основании которых он целенаправленно выстраивает опрос пациента (а не просто «подробно расспрашивает») таким образом, чтобы дать количественную и качественную оценку симптому. В силу того, что любой симптом отражает патологический процесс, который формируется в организме конкретного человека, для его оценки необходимы данные о самом больном, которые уточняются при анализе возраста, пола, факторов риска, сопутствующих заболеваний и многих других сведений, почерпнутых из анамнеза жизни, а также данных физикального,

а в ряде случаев рутинных лабораторных (например, общий анализ мочи) и инструментальных обследований (например, обзорный снимок почек или УЗИ почек). На одном из этапов семиологической дифференциальной диагностики врачу потребуется анализ связи данного симптома (например, олигурии) с другими симптомами (например, с артериальной гипотензией или симптомами гиповолемии), что позволит достоверно судить о причине анализируемого симптома. В ряде случаев необходимы консультации других специалистов. При олиго-/анурии это консультации гинеколога и хирурга с исследованием *per vaginum* и *per rectum*: наличие опухолевых образований в малом тазу (рак матки, колоректальный рак, рак яичника), которые могут сдавливать оба мочеточника. Порядок проведения семиологической дифференциальной диагностики с учетом вышесказанного можно представить в виде следующей схемы.

- Патогенез симптома. Предварительные теоретические знания врача о механизмах развития данного симптома.
- Описание симптома. Оценка качественных и количественных характеристик симптома с помощью расспроса.
- Характеристика пациента, особенности анамнеза: выяснение с помощью расспроса (анамнез жизни) наличия факторов риска и ассоциированных состояний, перенесенных и сопутствующих заболеваний, наследственности, факта приема определенных медикаментов и др.
- Объективные (физикальные) данные, помогающие выяснить причину анализируемого симптома. Например, пальпация и перкуссия мочевого пузыря у пациента с олигурией (анурией), обусловленной обструкцией начального отдела уретры опухолью простаты.
- Диагностический анализ сопутствующей симптоматики. Диагностические алгоритмы. Диагностические тесты (принцип трех Д).

Последний этап семиологической дифференциальной диагностики является заключительным и результирующим по отношению ко всем предыдущим. В ходе его реализации врач обязан установить связь между различными симптомами, восстановить весь ход развития патологического процесса и прийти к заключению о наличии синдрома. На данном этапе диагностического процесса врач использует не только клинические симптомы (субъективные и физикальные), но и привлекает к своему патогенетическому суждению о патологическом процессе в виде синдрома данные лабораторных и инструментальных исследований, а также заключения смежных специалистов (например, уролога, гинеколога или хирурга). Поскольку синдром будет выделен на основании результатов нескольких методов (расспрос, физикальное обследование, лабораторное и инструментальное исследования), он будет носить название «большого» синдрома. Далеко не во всех клинических ситуациях выделенный у постели больного синдром будет иметь какое-то определенное общепринятое название (например, гепаторенальный, легочно-почечный, остронефритический синдромы). Данная ситуация объясняется тем, что выделение синдрома является промежуточным итогом патогенетического мышления врача в ходе диагностики и отражает творческую составляющую его работы. При этом синдром не во всех случаях может быть классифицирован заранее. В отношении обсуждаемой проблемы в качестве «больших» синдромов могут рассматриваться такие патогенетические варианты ОПП, как преренальное, ренальное и постренальное.

К конкретным инструментам семиологической дифференциальной диагностики можно отнести диагностический алгоритм в его табличном или графическом отображении. Несмотря на то что в большинстве случаев диагностический алгоритм представляет собой мнение эксперта и с этой точки зрения не может считаться атрибутом доказательной медицины, тем не менее он характеризует конкретные действия врача у постели больного, делает их оптимально целесообразными по отношению к конкретной клинической ситуации.

По первым буквам представленного порядка проведения семиологической дифференциальной диагностики легко составить аббревиатуру «ПОХОД». В нашей клинической практике у постели больного и в учебном процессе мы называем это «поход в семиологическую дифференциальную диагностику».

Поскольку различные патогенетические варианты острой ренальной дисфункции были подробно рассмотрены в главе 2, перейдем сразу к клинической характеристике симптома олиго-/анурии.

Описание симптома олиго-/анурии. При сборе анамнеза у больного с указанием на олиго-/анурию необходимо дать подробную количественную и качественную характеристику симптома.

Количественные характеристики симптома олиго-/анурии. Олигурия достаточно часто присутствует в качестве ведущей жалобы у пациента и может быть выявлена в ходе расспроса. Полное отсутствие мочи — анурия (суточное количество мочи < 50 мл) встречается реже. Обычно анурия отмечается при двух патологических состояниях: шок (гиповолемический, кардиогенный, септический) и полная двусторонняя обструкция мочевыводящих путей (сдавление обоих мочеточников снаружи или сдавление начального отдела уретры увеличенной предстательной железой). Менее частыми причинами анурии являются гемолитико-уремический синдром, обструкция (тромбоз) обеих почечных артерий (атеросклероз, антифосфолипидный синдром), кортикальный некроз и быстропрогрессирующий нефритический синдром. В основе последнего варианта лежат АНЦА-ассоциированный почечный васкулит или гломерулонефрит, обусловленный аутоантителами к антигену гломерулярной базальной мембраны (синдром Гудпасчера). Следует помнить, что при всех патогенетических вариантах ОПП суточное количество мочи может превышать 500 мл (неолигурические формы), причем такой вид клинической презентации может отмечается от 25 до 80% всех случаев ОПП. Наиболее часто неолигурические формы ОПП отмечаются при медикаментозном токсическом ОТН (например, аминогликозидная нефропатия), рентгеноконтрастной нефропатии, остром интерстициальном нефрите. Даже при нарушении оттока мочи по двум мочеточникам вследствие их неполного сдавления снаружи общее количество мочи за сутки может не достигать клинических критериев олигурии. В случаях неолигурического ОПП клиническая диагностика базируется на симптомах основной патологии и на оценке данных лабораторно-инструментального обследования (см. ниже). При количественной оценке диуреза следует также принимать во внимание возможность внепочечных потерь жидкости (дегидратация), прием диуретиков (особенно с целью «похудения»), общее потребление воды, контролируемое чувством жажды, которое снижено у пожилых лиц и у пациентов, принимающих средства, ингибирующие РАС (см. выше). При формировании отеков любого происхождения (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени) объем дневного

диуреза может снижаться значительно и в некоторых случаях достигать клинического критерия олигурии. Однако для таких пациентов свойственно наличие никтурии, то есть увеличение объема ночного диуреза, обусловленного переходом жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое, сопровождаемое увеличением объема крови и блокадой ночного действия антидиуретического гормона.

Качественные характеристики симптома олиго-/анурии заключаются в оценке физико-химических свойств мочи и в выявлении дизурических симптомов. Изучение физико-химических свойств мочи у постели больного осуществляется путем визуального осмотра мочи и ее исследования с помощью тест-полосок. Подобный подход уже на данном предварительном этапе оказывается диагностически значимым в 97% случаев (Schumann G.B., Greenberg N.F., 1979). Визуально оцениваются цвет и прозрачность мочи, а с помощью тест-полосок устанавливается наличие гемату-

Таблица 3.14

Изменение внешних свойств мочи при некоторых патогенетических вариантах острого повреждения почек

Патогенетический вариант ОПП	Цвет мочи	Прозрачность мочи
Преренальное ОПП	Насыщенно-желтый (темно-желтый), цвет «крепкого чая»	Прозрачная
Ренальное ОПП		
♦ тромбоз/эмболия почечных артерий	Красная/розовая	Прозрачная
Гломерулярное ОПП	Красная/буровато-розовая (цвета «мясных помоев»)	Прозрачная
Острый ишемический тубулярный некроз	Коричневато-бурая	Мутная
Острый токсический тубулярный некроз		
♦ гем-пигментный ОТН (гемоглобин/миоглобин)	Вишнево- или рубиново-красная	Прозрачная
Интраренальная обструкция		
♦ мочевая кислота	Золотисто-желтый, желто-красный	Мутная с выпадением желто-красного осадка, дающего хруст при опускании пипетки
♦ аморфные ураты	Красновато-бурая*	Мутная с выпадением плотного, кирпичного цвета осадка (*sedimentum lateritium*)**
♦ фосфаты	Молочно-белая	Мутная с выпадающим белым и плотным осадком
♦ оксалаты	Желто-белая	Мутная с выпадением белого хлопьевидного осадка
Острый интерстициальный нефрит	Грязно-желтая	Мутная
Постренальное ОПП	Насыщенно-желтый	Прозрачная

Примечание: * — часто принимается больными за кровь; ** *Lateritium* (лат.) — кирпичное строение; *Sedimentum lateritium* — осадок кирпичного цвета.

рии (гемоглобин- и миоглобинурии), протеинурии, билирубинурии, лейкоцитурии. Изменения визуальных характеристик мочи, имеющих отношение к диагностике ОПП, указаны в *табл. 3.14*.

Как видно из таблицы, наличие «красной мочи» может отмечаться при различных патогенетических вариантах ОПП, дифференциальная диагностика которых возможна у постели больного с помощью визуального осмотра и применения тест-полосок (*рис. 3.7*).

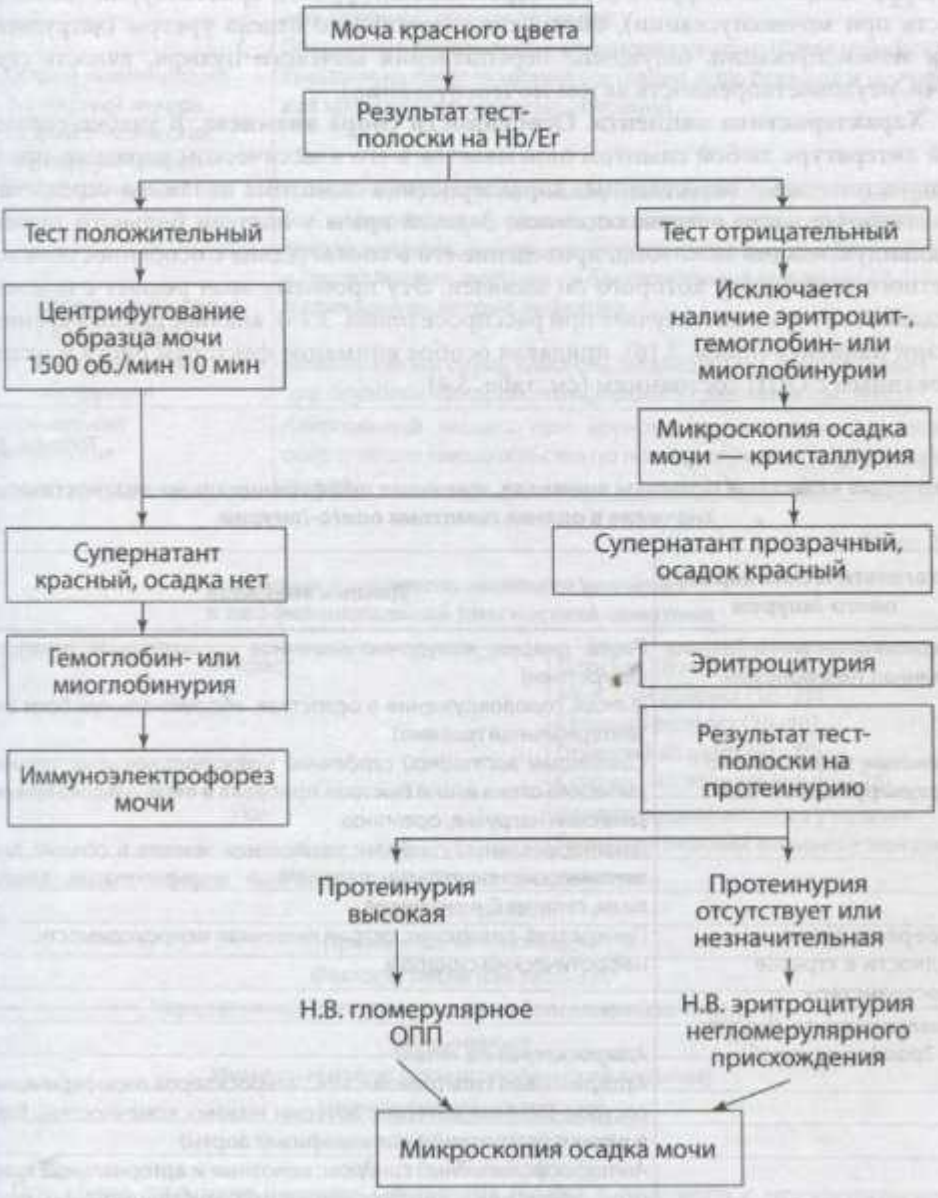


Рис. 3.7. Алгоритм дифференциальной диагностики «красной мочи» у постели больного: Н.В. — наиболее вероятно; супернатант — надосадочная часть образца

При циррозе печени, которому может сопутствовать развитие ОПП (гепаторенальный синдром), цвет мочи может изменяться из-за нарушения пигментного обмена. Наличие прямого билирубина в моче придает ей желто-коричневатую окраску, а при стоянии моча может принимать зеленоватую (за счет биливердина) окраску. При наличии в моче уробилина она принимает красно-коричневый цвет. Дизурические расстройства редко когда сопутствуют ОПП и могут отмечаться в случаях макрогематурии (болезненность при мочеиспускании), при остром бактериальном интерстициальном нефрите (при остром пиелонефрите), кристаллурии (болезненность при мочеиспускании), обструкции начального отдела уретры (затруднение при мочеиспускании, ощущение переполнения мочевого пузыря, вялость струи мочи, неудовлетворенность актом мочеиспускания).

Характеристика пациента. Особенности сбора анамнеза. В учебно-справочной литературе любой симптом описывается в его классическом варианте, причем количественные и качественные характеристики симптома являются усредненными, наиболее часто встречающимися. Задачей врача у постели больного является индивидуализация симптома, приведение его в соответствие с особенностями конкретного пациента, у которого он выявлен. Эту проблему врач решает с помощью сведений, которые он получает при расспросе (*табл. 3.15*), анализе данных анамнеза жизни пациента (*табл. 3.16*), придавая особое внимание факторам риска и ассоциированным с ОПП состояниям (см. табл. 3.4).

Таблица 3.15

Некоторые ключевые моменты анамнеза, имеющие дифференциально-диагностическое значение в оценке симптома олиго-/анурии

Патогенетический вариант олиго-/анурии	Данные анамнеза
Преренальная олиго-/анурия истинная гиповолемия	Рвота, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, полиурия (диуретики) Жажда, головокружение в ортостазе, абдоминальные боли (мезентериальная ишемия)
Снижение эффективного циркулирующего объема	*Симптомы застойной сердечной недостаточности:* периферические отеки и/или быстрая прибавка в весе, одышка при физической нагрузке, ортопноэ *Гепаторенальный синдром:* увеличение живота в объеме, диспептические симптомы, печеночная энцефалопатия, алкоголизм, гепатит С в анамнезе
Перераспределение жидкости в «третье пространство»	Панкреатит, перитонит, острая кишечная непроходимость, нефротический синдром
Ренальная олиго-/анурия ♦ Тромбоз *aa. renalis*	*Атеросклероз aa. renalis* Артериальная гипертензия, ИБС, атеросклероз периферических сосудов (сонные артерии, артерии нижних конечностей). Боли в животе (расслаивающая аневризма аорты) *Антифосфолипидный синдром:* венозные и артериальные тромбозы, невынашивание беременности, тромбоцитопения и гипокагуляция, ложно-положительная RW, СКВ в анамнезе

Патогенетический вариант олиго-/анурии	Данные анамнеза
♦ Гломерулярное ОПП	
• Гломерулонефрит	*АНЦА-ассоциированные васкулиты:* повышение температуры, СОЭ, артралгии, геморрагическая сыпь на коже, кровохарканье Синдром Гудпасчера: курение, ингаляционные наркотики, кровохарканье, повышение температуры, СОЭ
• Атероэмболия	Недавнее внутрисосудистое вмешательство на аорте, коронарных артериях, сонных артериях. Повышение температуры, изменения на коже (*livedo reticularis*)
♦ Острый ишемический тубулярный некроз	Указания на гипотензивные состояния, шок, большая и неучтенная кровопотеря во время операции
♦ Острый токсический тубулярный некроз	
• Рабдомиолиз	Травма периферических мышц (сдавление, артериальный тромбоз, электротравма), физическая нагрузка в жаркую и влажную погоду, алкоголь, наркотики, медикаменты, гипофосфат- и гипокалиемия, вирусные и бактериальные инфекции
• Острый интерстициальный нефрит	Медикаменты, острые инфекции
• Интраренальная обструкция	Физическая нагрузка, алкоголь, медикаменты, химиотерапия при опухолях, синдром позиционного сдавления (см. текст)
Постренальная олиго-/анурия	Алкогольный эксцесс при аденоме предстательной железы, оперативные вмешательства по поводу опухолей органов малого таза

Таблица 3.16

Данные о пациенте, имеющие значение в дифференциальной диагностике симптома

Возраст	Дети (до 18 лет) Молодой возраст (18–35) Средний возраст (35–50) Пожилой возраст (51–75) Старческий возраст (старше 75)
Пол	Урологический анамнез у мужчин Гинекологический анамнез у женщин
Индекс массы тела и его динамика	
Наследственность	
Привычные интоксикации	
Факторы риска (см. табл. 3.4)	
Перенесенные и сопутствующие заболевания (см. табл. 3.4)	
Эпиданамнез	
Иммунный статус (аллергологический анамнез)	
Медикаментозный анамнез	
Социально-бытовой анамнез	

При сборе анамнеза болезни (*anamnesis morbi*) у больного с предполагаемым ОПП необходимо выяснить также нижеследующие вопросы.

1. Является ли ОПП внебольничным или внутрибольничным?

Для клинической предварительной ориентировки у постели больного важно усвоить некоторые общие правила, сформировавшиеся в практической деятельности в течение многих лет. Внебольничное ОПП, как правило, имеет одну причину и лучший прогноз для жизни и восстановления функции почек (возможно, с определенным дефектом). Среди причин внебольничного преренального ОПП превалируют: пневмония, гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение. Механизм ОПП в данном случае объясняется гипоперфузией почек вследствие гиповолемии, обусловленной потерей изоосмолярных жидкостей (пот, рвота, диарея, кровь). Часто причиной внебольничного ренального ОПП служат медикаменты: ингибиторы АПФ, НПВП, антибиотики, диуретики. Случаи травматического (синдром позиционного сдавления) рабдомиолиза обычно клинически очевидны, а в ряде других ситуаций причины его токсические (алкоголь) или медикаментозные (статины, фибраты). Гломерулярные внебольничные ОПП представлены синдромом Гудпасчера (пациенты молодого возраста) либо АНЦА-ассоциированными васкулитами (пациенты среднего и пожилого возраста). Инфекции, являющиеся причиной острого тубулоинтерстициального нефрита и/или преренальных изменений, могут привести к ренальному ОПП. Среди пациентов мужского пола высок процент с диагнозом направления «острая задержка мочи», обусловленной отеком увеличенной предстательной железы. У женщин постренальное внебольничное ОПП чаще всего связано с онкологической патологией (рак шейки матки, рак матки).

Внутрибольничные ОПП в большинстве своем ятрогенного характера. Хирургические вмешательства (органы брюшной полости) и анестезиологическое пособие обусловливают спазм внутрипочечных сосудов и ренальную гипоперфузию в течение ближайших часов после операции. Среди преренальных причин следует также назвать гиповолемию (кровопотеря, невосполнение дренажных потерь), эпизоды гипотензии у больных, которые накануне операции продолжали принимать иАПФ и блокаторы AT_1-рецепторов. В кардиохирургии ОПП часто является результатом снижения сердечного выброса и применения рентгеноконтрастных препаратов. Высок процент больных с токсическим тубулярным некрозом на фоне приема нефротоксичных антибиотиков (как правило, неолигурические формы ОПП). Внутрибольничное ОПП в большинстве случаев полиэтиологично, протекает тяжело, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии является одной из составляющих синдрома полиорганной недостаточности.

2. Когда пациент впервые заметил уменьшение количества мочи?

Эти сведения позволяют врачу оценить длительность периода олиго-/анурии. Чем он продолжительнее, тем больше вероятность формирования симптомов, свидетельствующих об осложнениях ОПП, обусловленных нарушениями водного (гипергидратация, отек легких, отек головного мозга, гипертензия), электролитного баланса (нервно-мышечные симптомы, нарушения ритма), кислотно-основного состояния (состояние сознания, ацидотическое дыхание), азотистого обмена (клинические симптомы уремии).

3. Как развилась олиго-/анурия: остро (внезапно) или в течение нескольких часов (дней), когда диурез постепенно снижался, достигнув в конце концов степени олиго-/анурии?

Для острого развития олиго-/анурии характерны состояния, обусловленные гипоперфузией почек: системной (гиповолемия, дегидратация) или региональной

(тромбоз *aa. renalis*, тромботическая микроангиопатия). Если преренальное ОПП заканчивается развитием ишемического ОТН, то креатинин крови начинает возрастать через 2–3 дня от момента эпизода гипотензии (гиповолемии), достигает плато на 7–10-й день и возвращается к базальному уровню на 10–14-й день. Постепенно нарастающее уменьшение количества мочи с формированием олиго- и даже анурии встречаются при нарастающей обструкции обоих мочеточников (сдавление извне опухолью или метастазами). Постепенное уменьшение диуреза отмечается также в некоторых случаях медикаментозного и гломерулярного (острый и быстро прогрессирующий нефритический синдромы) ОПП.

4. Что предшествовало появлению олиго-/анурии непосредственно или за несколько дней?

Непосредственно олиго-/анурии предшествуют обычно состояния, сопровождающиеся гипоперфузией почек. Например, эпизод гипотонии, в том числе медикаментозной, в виде обморока, потери сознания, головокружения (подобный вариант часто отмечается у пациентов старческого возраста, впервые приступающих к началу гипотензивной терапии). Следует иметь в виду вариант «нормотензивного ОПП», особенно в пожилом возрасте.

Эти эпизоды гипотонии могут быть неочевидными на момент встречи с больным. Непосредственно олиго-/анурии могут предшествовать хирургические вмешательства на грудной и брюшной полостях (кровопотеря, снижение АД по данным анестезиологической карты), радиоконтрастные процедуры. На 2-й или даже 3-й день олиго-/анурия развивается при синдроме позиционного сдавления (нарушение кровообращения в одной из конечностей при ее сдавлении во время наркотического сна). Рабдомиолизу может предшествовать большая физическая нагрузка, прием алкоголя, внутривенные наркотики. За несколько дней (до 5–7 дней) олиго-/анурии предшествует прием нефротоксичных медикаментов. Синдром лизиса опухоли (гиперурикемия, гиперфосфатурия) развивается в течение нескольких дней (иногда недель) после начала химиотерапии. Непосредственно постренальной анурии может предшествовать алкогольный эксцесс у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (из-за ее отека). Обычно у таких больных в анамнезе также присутствуют дизурические расстройства.

5. Каков уровень АД и характер гипотензивной терапии?

Наличие длительной артериальной гипертензии может свидетельствовать о первичной почечной патологии (о которой пациент мог не знать) или о начале ХБП, развивающейся на фоне гипертонического нефросклероза. Характер гипотензивной терапии составляет отдельный фактор риска ОПП (см. табл. 3.4).

6. Наличие болей в грудной клетке и/или в животе. Симптомы сердечной недостаточности.

Не следует забывать возможность безболевой формы острого инфаркта миокарда с последующим развитием сердечной недостаточности у пожилых пациентов. Боли в животе могут указывать на расслаивание аневризмы брюшного отдела аорты.

7. Наличие видимых отеков, а также быстрое нарастание массы тела (свидетельствующее о скрытых отеках).

В период нарастания отеков, в том числе скрытых, может отмечаться симптом олигурии, не свидетельствующий в этом случае об ОПП. Дифференциально-диагностическое значение может иметь указание на никтурию.

8. Наличие одышки, кровохарканья.

Одышка у пациента с ОПП может отмечаться в нескольких случаях: при гипергидратации, при сопутствующей пневмонии как причине ОПП, при воспалительном интерстициальном отеке, обусловленном васкулитом с преимущественным поражением мелких сосудов (АНЦА-ассоциированный васкулит, синдром Гудпасчера), при остром респираторном дистресс-синдроме как проявлении мультиорганной недостаточности в реанимационной практике, при кардиоренальном синдроме (острая и застойная сердечная недостаточность).

Кровохарканье является патогномоничным признаком АНЦА-ассоциированных васкулитов и синдрома Гудпасчера.

9. Имеется ли сыпь на теле, возникшая до или во время формирования олиго-/анурии?

Геморрагическая сыпь в виде петехий и экхимозов может отмечаться при тромботической микроангиопатии (АФС), бактериальном эндокардите (постинфекционный гломерулонефрит); в виде пальпаторной пурпуры при АНЦА-ассоциированных васкулитах и болезни Шенлейна—Геноха. Леведо сетчатое может отмечаться при СКВ, атероэмболии. Аллергическая, зудящая сыпь и токсикодермия характерны для острого интерстициального нефрита.

10. Сопровождают ли олиго-/анурию симптомы воспаления в виде высокой температуры тела, изменений крови (СОЭ, лейкоцитоз, СРБ, гиперфибриногенемия, α_2-глобулинемия)?

Воспалительные тесты требуют исключения инфекции или системного заболевания как причин ОПП.

Сбор анамнеза жизни у пациента с олиго-/анурией должен быть направлен прежде всего на выявление факторов риска и ассоциированных состояний (см. табл. 3.4, 3.15). Кроме того, необходимо будет:

1) уточнить данные эпиданамнеза при подозрении на инфекционное ОПП (прямой и непрямой контакт с грызунами при хантавирусной инфекции и лептоспирозе, характер трудовой деятельности при лептоспирозе и др.);
2) получить сведения о перенесенных заболеваниях.

Указания на оперативное лечение в прошлом по поводу опухолей органов малого таза (мочевой пузырь, матка, яичники) может свидетельствовать о рецидиве опухоли с метастазами и сдавлении мочеточников извне. Оперативное (или консервативное) лечение ИБС или атеросклероза сосудов (сонные и бедренные артерии) дает основание предполагать сопутствующее атеросклеротическое поражение *aa. renalis*. Наличие таких патологий, как цирроз печени, панкреатит, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность и другие может послужить отправной точкой в диагностике ОПП (снижение ЭЦО или секвестрация плазмы крови в «третье пространство»).

Объективные (физикальные) данные. Физикальное обследование, как и анамнез, играет большую роль в диагностике основных причин ОПП. При общем осмотре на основании анализа витальных симптомов оценивают общее состояние больного, анализируют симптомы гиповолемии (*табл. 3.17*), проводят тщательный осмотр кожных покровов для выявления пальпаторной пурпуры (АНЦА-ассоциированные васкулиты), геморрагий и экхимозов (тромботические микроангиопатии), *livedo reticularis* и *livedo racemosae* (СКВ, атероэмболия, АФС), макуло- и макулопапулезной сыпи (острый интерстициальный нефрит аллергической природы).

Таблица 3.17

Основные ключевые моменты физикального обследования, имеющие дифференциально-диагностическое значение в оценке симптома олиго-/анурии

Патогенетический вариант олиго-/анурии	Данные физикального обследования
Преренальная олиго-/анурия, истинная гиповолемия	Артериальная гипотензия, апатия, спутанность сознания, сухость слизистой полости рта и носа, запавшие глаза, морщинистый язык, ортостатическая гипотензия, тахикардия, снижение центрального (югулярного) венозного давления, снижение тургора кожи (кожная складка), сухость подмышечных впадин, снижение скорости восполнения капиллярного ложа.
Снижение эффективного циркулирующего объема	Признаки сердечной недостаточности: периферические отеки, повышение центрального (югулярного) венозного давления, третий тон, мелкопузырчатые влажные хрипы, гепатомегалия. Гепаторенальный синдром: гепатоспленомегалия, асцит, *caput medusae*, желтуха, телеангиоэктазии, геникомастия
Ренальная олиго-/анурия	
• Тромбоз *aa. renalis*	Артериальная гипертензия, физикальные признаки аневризмы брюшного отдела аорты (пальпация и аускультация). АФС — *livedo reticularis*, венозные тромбозы.
• Гломерулярное ОПП	АНЦА-ассоциированные васкулиты: пальпаторная пурпура, артриты, легочная крепитация, кровохарканье.
• Гломерулонефрит	Синдром Гудпасчера: легочная крепитация, кровохарканье.
• Атероэмболия	Дистальные сосудистые эмболы (некрозы пальцев), *livedo reticularis*, лихорадка.
• Острый тубулярный некроз	
Рабдомиолиз	Болезненность при пальпации периферических мышц, отек конечности.
• Острый интерстициальный нефрит	Макулезная и макулопапулезная сыпь на коже
Постренальная олиго-/анурия	Увеличение мочевого пузыря (перкуторно) *per rectum, per vaginum* — наличие опухолевых масс в малом тазу

Присутствие кровохарканья, крепитации при аускультации легких укажет на АНЦА-ассоциированные васкулиты или синдром Гудпасчера. О системном воспалительном процессе иммунной (васкулиты, синдром Гудпасчера, СКВ) или инфекционной (инфекции, сепсис) этиологии будут свидетельствовать повышение температуры тела и положительные тесты на воспаление (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, СРБ, гиперфибриногенемия и т.д.). Порядок и способ анализа симптомов разбирается в следующем разделе, а описание симптомов и способы их выявления у постели больного приводятся в соответствующих главах.

Диагностический анализ сопутствующей симптоматики. Диагностические алгоритмы. Диагностические тесты (принцип трех Д). Диагностический анализ сопутствующей симптоматики в семиологической дифференциальной диагностике приобретает особое значение в ургентных ситуациях, к которым, безусловно, относится ОПП. Первая задача, стоящая перед врачом при его встрече с больным, у которого отмечается симптом олиго-/анурии, — оценка состояния витальных признаков

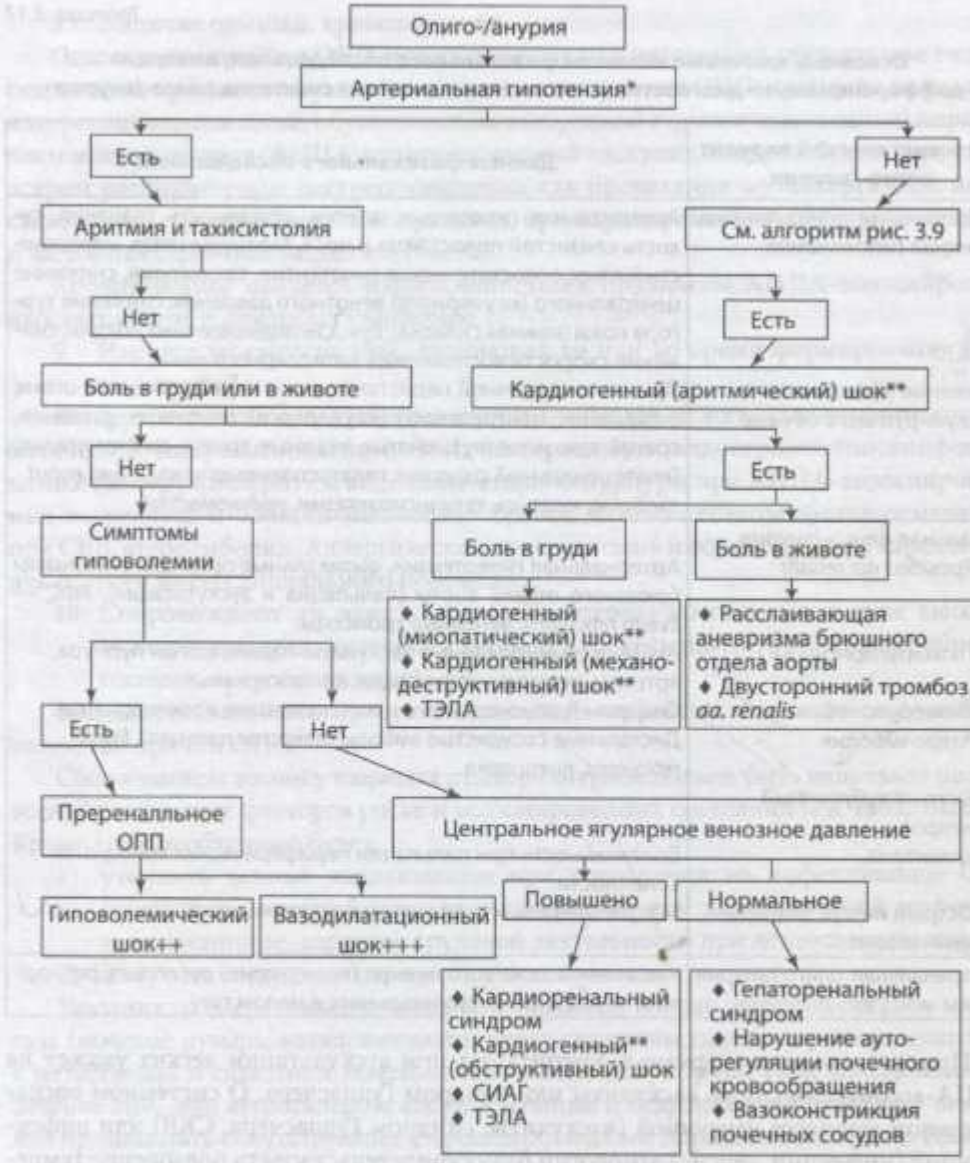


Рис. 3.8. Алгоритм дифференциальной диагностики симптома олиго-/анурии:

* — различают абсолютную артериальную гипотензию при снижении систолического АД < 90 мм рт. ст. и относительную, когда систолическое АД снижается на 40 мм рт. ст. и более по сравнению с индивидуальным базальным уровнем;

** — кардиогенный аритмический шок обусловлен тяжелыми нарушениями ритма сердца, кардиогенный миопатический шок связан с поражением миокарда (более 40% его площади); кардиогенный механодеструктивный шок обусловлен нарушением внутрисердечных структур (например, отрыв хордальных нитей при инфаркте миокарда); кардиогенный обструктивный шок обусловлен обструкцией выброса крови (например, ТЭЛА);

\+ — боли отмечаются при тромбозе почечных артерий, пораженных атеросклерозом, поскольку тромбозу предшествует, как правило, их расслоение. При других причинах тромбоза (например, АФС) болей может не быть;

++ — при гиповолемическом шоке требуется срочное введение 1,5–2 *л* физиологического раствора;

+++ — вазодилатационный шок — сепсис, анафилаксия и др.;

СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

(симптомов). К ним следует отнести частоту сердечных сокращений и дыхательных движений в одну минуту, уровень артериального давления крови и температуру тела. В диагностике различных патогенетических вариантов ОПП наиболее значимым с дифференциально-диагностической точки зрения является уровень артериального давления. Это объясняется тем, что все случаи преренального ОПП вне зависимости от того, обусловлены ли они истинной гиповолемией, снижением эффективного циркулирующего объема или связаны с вазодилатацией (сепсис), сопровождаются значимой гипотонией (*рис. 3.8*).

Дадим несколько пояснений к алгоритму диффренциальной диагностики симптома олиго-/анурии. При оценке болей в груди и животе как сопутствующих олиго-/анурии симптомов следует ориентироваться не только на их локализацию (только она для краткости изложения приведена в алгоритме), но давать им исчерпывающую характеристику, прежде чем включать в дифференциально-диагностический поиск, то есть проводить дополнительно семиологическую дифференциальную диагностику болей в груди и в животе как симптомов. Следует также заметить, что при обструкции мочевыводящих путей, обусловленной сдавлением мочеточников извне или констрикцией уретры увеличенной предстательной железой, боли, как правило, отсутствуют. Объясняется это медленным темпом нарастания закупорки, а следовательно, постепенным снижением СКФ и мочеобразования. По этой же причине нередки случаи, когда при выполнении УЗИ почек не обнаруживают расширения чашечно-лоханочной системы (см. далее). От умения врача быстро оценить наличие симптомов истинной гиповолемии у постели больного зависит дальнейшая тактика ведения пациента. Это объясняется тем, что их наличие свидетельствует о преренальном ОПП, вызванном уменьшением объема циркулирующей крови и требует немедленного его восполнения путем внутривенного введения 1,5–2,0 л физиологического раствора. Быстрое улучшение общего состояния пациента (уменьшение тахикардии, повышение АД) и появление диуреза после инфузии физиологического раствора будет являться не только мерой терапевтического воздействия, но и служить диагностическим признаком. Тем самым в современную диагностику воплощается классический диагностический принцип начала XX века *diagnosis ex juvantibus*. При этом следует помнить, что при диагностике гиповолемии ориентироваться исключительно на артериальную гипотензию нельзя, поскольку целый ряд других патологических состояний, указанных в алгоритме (см. рис. 3.8), сопровождаясь артериальной гипотензией, тем не менее сочетается с гиперволемией (кардиогенный шок, кардиоренальный синдром). В последнем случае внутривенное введение физиологического раствора в указанной выше дозе может привести к ухудшению состояния больного вследствие увеличения преднагрузки на сердце и развития отека легких. Два вышеописанных патологических состояния в зарубежной литературе иногда называют «объем-чувствительным» и «объем-нечувствительным» преренальным ОПП. Но такой подход имеет явные признаки клинического экспериментирования на больном и, как нам кажется, не имеет ничего общего с классическим принципом *diagnosis ex juvantibus*.

При оценке артериальной гипертензии при ОПП (*рис. 3.9*) необходимо учитывать длительность олиго-/анурии. В далеко зашедших случаях ОПП, когда возникают нарушения водно-электролитного обмена, может формироваться объемзависимая артериальная гипертензия. В этом случае ее дифференциально-диагностическое значение снижается (см. рис. 3.9).

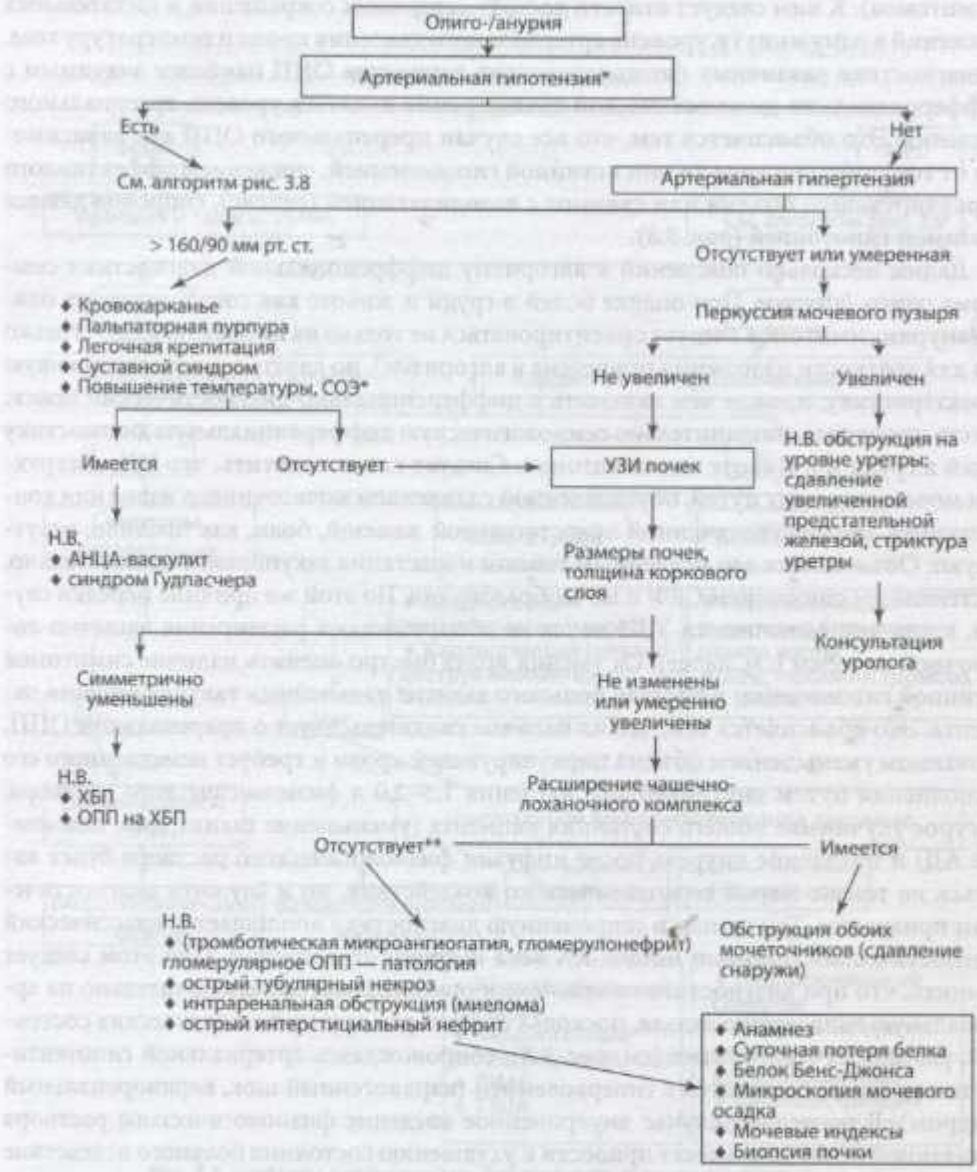


Рис. 3.9. Алгоритм дифференциальной диагностики симптома олиго-/анурии (продолжение): Н.В. — наиболее вероятно; * — требуется исключить инфекционную этиологию; ** — в случаях медленно нарастающего сдавления обоих мочеточников снаружи (опухоли органом малого таза) СКФ постепенно уменьшается и мочеотделение почкой прекращается. В связи с этим чашечно-лоханочный комплекс может быть не расширен. В этих случаях рекомендуется гидратация пациента и/или введение небольшой дозы мочегонных, после чего повторяется УЗИ

Диагностические тесты. Под диагностическими тестами в семиологической дифференциальной диагностике следует понимать ряд лабораторных и инструментальных исследований, данные которых позволяют раскрыть или уточнить патогенез клинического симптома. Как правило, в этом случае речь идет о рутинных исследованиях (анализ мочи и крови, ЭКГ, биохимические тесты и др.), без которых

немыслима современная неотложная клиническая диагностика. Важно подчеркнуть, что порядок выполнения таких тестов носит не формальный, скрининговый характер, а определяется конкретной клинической симптоматикой. А результаты самих тестов не «подтверждают», «дополняют» или «объективизируют» клинический симптом, а уточняют его патогенез наряду с другими, в том числе исключительно клиническими симптомами. Например, в установлении преренального генеза олиго-/анурии фракционная экскреция натрия с мочой менее 1% будет иметь не больший дифференциально-диагностический удельный вес, чем такие клинические симптомы, как увеличение времени восполнения капиллярного ложа или ортостатическая гипотензия. Таким образом, достоверность суждения (вывода или заключения) о каком-либо симптоме в семиологической дифференциальной диагностике достигается не путем назначения наиболее современных (изощренных) лабораторных и инструментальных исследований, а путем отбора и группировки на основе общего предполагаемого патогенеза различных симптомов как единого целого, то есть синдрома. Различные патогенетические варианты ОПП (преренальное, ренальное, постренальное), как указывалось выше, по своей сути представляют собой типичные примеры «больших синдромов» в клинической диагностике.

При анализе клинического симптома олиго-/анурии в качестве диагностических тестов имеет значение определение так называемых мочевых индексов и выполнение микроскопии осадка мочи. В наши дни наиболее специфичный инструментальный диагностический тест при ОПП — это УЗИ почек, которое показано всем больным с подозрением на этот диагноз.

«Мочевые индексы». Основное предназначение мочевых индексов заключается в оценке функционального состояния канальцев почек, преимущественно проксимальных, по их реабсорбционной способности по отношению к некоторым электролитам (натрий, хлор), воде и мочевине. В проксимальных канальцах реабсорбируется до 65% натрия, хлора и воды, причем только натрий реабсорбируется активно за счет деятельности Na^+-H^+-обменника, Na^+-HCO_3^--котранспортера и котранспортеров органических веществ (глюкозы, лактата, аминокислот и др.), а реабсорбция воды и хлора в данном отделе нефрона происходит пассивно, одновременно (сопряжено) с реабсорбцией натрия. Низкая концентрация натрия внутри эпителиоцита проксимальных канальцев поддерживается за счет персистирующей деятельности Na^+-K^+-АТФазы базолатеральной мембраны, которая «выкачивает» натрий из клетки в интерстиций перитубулярного пространства. Этот же энзим-транспортер поставляет энергию для функционирования вышеуказанных обменников и котранспортеров апикальной мембраны. Реабсорбция натрия в проксимальных канальцах усиливается под действием ангиотензина II и норэпинефрина. Примерно 5% натрия реабсорбируется в собирательных трубках через специфические натриевые каналы и интенсифицируется благодаря действию альдостерона. В этом же отделе нефрона реабсорбируется от 5 до 24% воды (в зависимости от уровня гидратации и волемии) под действием вазопрессина (антидиуретического гормона). Мочевина пассивно диффундирует из просвета канальцев через клетки и межклеточные соединения в интерстиций перитубулярных капилляров по концентрационному градиенту. В случаях преренального ОПП в результате гиповолемии активизируется симпатическая нервная система (норэпинефрин), увеличивается секреция вазопрессина (антидиуретического гормона). Гипоперфузия почки приводит к активации РАС и к увеличению образования ангиотензина II, который стимулирует синтез альдо-

стерона в коре надпочечников (этому же способствует активация симпатической нервной системы). В итоге усиливается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах (под действием ангиотензина II) и в собирательных трубках (под действием альдостерона), что обусловливает снижение концентрации натрия в моче (диагностически наиболее достоверным считается снижение концентрации натрия в моче до 10 ммоль/л) (*табл. 3.18*). Вследствие увеличения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, а также из-за действия вазопрессина на клетки собирательных трубок увеличивается реабсорбция воды, что приводит к нарастанию осмоляльности и относительной плотности мочи, к увеличению отношения осмоляльности мочи к осмоляльности крови.

Известно, что концентрация креатинина в моче в основном определяется его фильтрацией в клубочке, лишь незначительная часть креатинина может секретироваться проксимальными канальцами, однако в практической деятельности этой величиной пренебрегают. Следовательно, концентрация креатинина в клубочковом фильтрате и моче должна была бы равняться его концентрации в крови. Однако из-за реабсорбции воды концентрация креатинина в моче превышает таковую в крови: чем выше реабсорбция воды, тем выше концентрация креатинина в моче. Отношение концентрации креатинина в моче к его концентрации в крови в случаях преренального ОПП всегда выше 40, а при ОТН — менее 20 из-за нарушения реабсорбции воды (см. табл. 3.18).

Таблица 3.18

Дифференциально-диагностическое значение мочевых индексов и других лабораторных тестов при преренальном ОПП и остром тубулярном некрозе

Диагностический тест	Преренальное ОПП	Острый тубулярный некроз
Относительная плотность мочи (у.е.)	> 1020	< 1020
Осмоляльность мочи (мосм/кг H_2O)	> 500	< 350
Отношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы крови	> 1,5	< 1,1
Отношение $U_{кр}/P_{кр}$	> 40	< 20
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	< 10	> 40
Фракционная экскреция натрия с мочой (FE_{Na}), %	< 1	> 2
Фракционная экскреция хлора с мочой (FE_{Cl}), %	< 1	> 2
Фракционная экскреция мочевины с мочой (FE_{U}), %	< 35	> 50
Отношение азота мочевины крови к креатинину крови (BUN/P_{Cr} или АМК/Кр)* (мг/дл : мг/дл)	> 20:1	10–15:1

Примечание: * BUN (blood urea nitrogen) — азот мочевины крови; P_{Cr} — концентрация креатинина крови, $U_{кр}$ — концентрация креатинина в моче; $P_{кр}$ — концентрация креатинина в крови. Определение азота мочевины крови — это отдельный биохимический тест, который прямо пропорционален концентрации мочевины, но не равен ей, так как 1 мг мочевины содержит 0,467 мг азота. В разных лабораториях (по традиции) предпочитают определять либо азот мочевины, либо мочевину. Последнее принято в большинстве клинических лабораторий РФ. Указанное отношение BUN/P_{Cr} в таблице выражено в мг/дл. В других единицах использовать этот показатель неудобно. Например, в ммоль/л он будет выглядеть как 60:1. Пересчетные коэффициенты АМК в мочевину и обратно см. в *Приложении*.

Увеличение реабсорбции воды приводит к повышению концентрации мочевины в просвете канальца и обусловливает возрастание реабсорбции последней путем диффузии по концентрационному градиенту. В норме и при хронической болезни почек (3–5-я ст.) отношение концентрации азота мочевины крови к уровню креатинина крови сохраняется в пределах 10–15:1. В случае преренального ОПП данное отношение увеличивается (диагностически значимым принято считать увеличение отношения до 20:1) (см. табл. 3.18). Однако при анализе данного отношения следует учитывать целый ряд как почечных, так и внепочечных факторов, влияющих на уровни мочевины и креатинина крови (*табл. 3.19*). В случаях острого тубулярного некроза (ишемической или токсической этиологии) реабсорбция натрия в проксимальных канальцах значительно снижена, вследствие чего его концентрация в моче увеличивается (см. табл. 3.18).

Полагают, что механизм снижения реабсорбции ионов натрия заключается в нарушении структуры белков цитоскелета эпителиоцитов проксимальных канальцев (спектрина и анкерина), в результате чего происходит транслокация Na^+-K^+-АТФазы из базолатеральной части клетки в апикальную, что нарушает ее функцию по снабжению энергией Na^+-H^+-обменника и котранспортеров, отвечающих за реабсорбцию

Таблица 3.19

Дифференциально-диагностическое значение отношения азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр) при некоторых патологических состояниях

Креатинин крови / Отношение АМК/Кр	Уровень креатинина крови	
	Нормальный	*Повышенный*
> 10–15 : 1	♦ ЖКТ — кровотечение* ♦ Высокобелковая диета ♦ Сниженная мышечная масса (уменьшение продукции креатинина) ♦ Уретероколостомия (увеличение реабсорбции мочевины) ♦ Глюкокортикоиды ♦ Тетрациклин ♦ Применение петлевых диуретиков	♦ Преренальное ОПП (обычно выше 20:1) ♦ Постренальное ОПП (увеличение реабсобции мочевины)**
10–15 : 1	—	♦ Рабдомиолиз (высвобождение мышечного креатинина) ♦ Острый тубулярный некроз ♦ Частые сеансы гемодиализа***

Примечание:

* — ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; при отсутствии данных за кровотечение из желудка, АМК/Кр более 36:1 может служить признаком кровотечения из нижележащих отделов ЖКТ.

** — увеличение реабсорбции происходит вследствие обратной фильтрации из-за повышенного гидростатического давления в канальцах.

*** — мочевина быстрее диффундирует из крови в диализирующий раствор по сравнению с креатинином.

натрия в проксимальном канальце. Падение реабсорбции натрия сопровождается снижением всасывания воды и мочевины. В результате в конечной моче снижается осмоляльность (относительная плотность), увеличивается коэффициент осмоляльности, увеличивается концентрация натрия, падает отношение U_{cr}/P_{cr} (вследствие разведения концентрации креатинина в моче) (см. табл. 3.18). Коэффициент BUN/P_{cr} не меняется, поскольку нет увеличения реабсорбции мочевины в проксимальных канальцах. Однако на практике в каждом конкретном случае преренального ОПП или острого тубулярного некроза дифференциально-диагностическое значение перечисленных выше показателей может оказаться невысоким из-за существенных индивидуальных колебаний в уровнях реабсорбции натрия, зависящей от интенсивности нейрогуморальной активации (концентрации норэпинефрина, ангиотензина II, альдостерона) и реабсорбции воды (интенсивность высвобождения антидиуретического гормона), а также из-за влияния множества других внешних факторов (диета, потребление соли, препараты и др.).

В связи с этим многие из индивидуальных значений «мочевых индексов» попадают в перекрещивающиеся зоны (*рис. 3.10*), что ограничивает их использование на практике.

Более точно процесс обработки иона натрия в канальцах отражает показатель фракционной экскреции натрия с мочой (FE_{Na}^{+}). Данный индекс несет информацию о той части профильтровавшегося натрия в процентах, которая экскретируется с мочой, и его значения не зависят от степени разведения конечной мочи водой:

$$ФЭ_{Na}(\%) = \frac{\text{Количество экскретируемого натрия}}{\text{Количество профильтрованного натрия}} \times 100,$$

где $ФЭ_{Na}$ — фракционная экскреция натрия. Количество экскретируемого натрия равно произведению концентрации натрия в моче U_{Na} на объем мочи V. Количество профильтрованного натрия равно произведению концентрации натрия в плазме крови (P_{Na}) на скорость клубочковой фильтрации, которую можно рассчитать

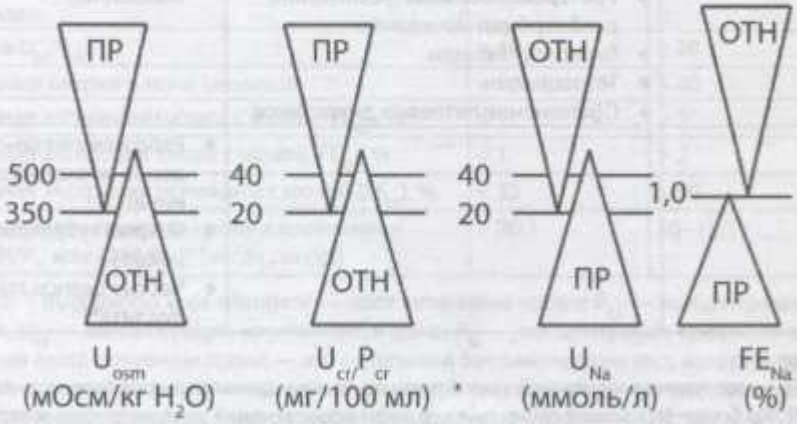


Рис. 3.10. Дифференциально-диагностическое значение «мочевых индексов» при преренальном ОПП и остром тубулярном некрозе (по Шейману Д.А., 1997): ПР — преренальное ОПП; ОТН — острый тубулярный некроз; U_{osm} — осмоляльность мочи; U_{cr}/P_{cr} — отношение концентрации креатинина в моче к концентрации креатинина в крови; U_{Na} — концентрация натрия в моче; FE_{Na} — фракционная экскреция натрия с мочой

по клиренсу креатинина $C_{cr} = (U_{cr} \times V/P_{cr})$, где C_{cr} — клиренс креатинина, U_{cr} — концентрация креатинина в моче, V — объем мочи, P_{cr} — концентрация креатинина в крови. Отсюда:

$$ФЭ_{Na} = \frac{U_{Na} \times V}{[P_{Na} \times (U_{Cr} \times V/P_{Cr})]} \times 100 = \frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100\%.$$

Данный показатель ($ФЭ_{Na}$) более чувствителен и специфичен по сравнению с другими «мочевыми индексами». В случаях преренального ОПП он составляет значения менее 1%, что означает высокую степень реабсорбции воды (99%). При остром тубулярном некрозе $ФЭ_{Na}$ превышает 1–2% (см. табл. 3.18). Важно заметить, что при двух патологических состояниях данный показатель не дает перекрещивающейся зоны (см. рис. 3.10). В наиболее ранних клинических исследованиях была доказана надежность данного показателя в дифференцировке преренального ОПП и острого тубулярного некроза (Espinel C.H., 1976). Однако в указанной работе из группы обследованных больных исключались пациенты с ХБП, глюкозурией, бикарбонатурией и другими сопутствующими состояниями. В более поздних исследованиях было установлено, что до 10% больных с неолигурическими формами острого тубулярного некроза имеют показатель $ФЭ_{Na}$ менее 1% (Miller T.R. et al., 1978), что затрудняет дифференциальную диагностику с преренальным ОПП. У больных с преренальным ОПП, обусловленным гиповолемией вследствие рвоты, диареи или эвакуации желудочного содержимого через назогастральный зонд (экстраренальные потери иона водорода), развивается компенсаторная бикарбонатурия, из-за которой снижается реабсорбция натрия и значения $ФЭ_{Na}$ оказываются выше 1–2% (Nanji A.J., 1981).

В целом ряде случаев ренального ОПП: при гломерулонефрите, рентгеноконтрастной нефропатии, гемоглобин- и миоглобинурии, — $ФЭ_{Na}$ оказывается меньше 1%. Дифференциально-диагностическое значение $ФЭ_{Na}$ сомнительно при остром интерстициальном нефрите и обструктивной нефропатии (*табл. 3.20*).

По-видимому, малоперспективно использование «мочевых индексов» при ОПП, обусловленном сепсисом, из-за низкой валидности показателей и высокой вариабельности их индивидуальных значений. Высокое содержание натрия в диете, наличие сольтеряющей почки, ХБП в относительно поздних стадиях, внутривенное введение содержащих соль растворов приводит к увеличению $ФЭ_{Na}$ (Perazella M.A., Coca S.G., 2012), поэтому в случаях развития преренального ОПП у таких пациентов данный показатель не будет иметь достоверного дифференциально-диагностического значения (см. табл. 3.20). Тем не менее в ряде конкретных клинических ситуаций определение $ФЭ_{Na}$ позволяет осуществлять контроль за динамикой патологического процесса и дифференцировать транзиторное преренальное ОПП от персистирующего повреждения почек. Например, у больных с трансплантированной почкой, не получающих мочегонных и находящихся на поддерживающей иммуносупрессивной терапии циклоспорином, часто возникают эпизоды гиперкреатининемии. Как известно, нефротоксическое действие циклоспорина заключается в спазме приносящих артериол клубочка, что вызывает снижение СКФ и появление гиперкреатининемии. В этих случаях обнаруживают снижение $ФЭ_{Na}$ менее 1%. Если после уменьшения дозы циклоспорина $ФЭ_{Na}$ восстанавливается, то, следовательно, причиной гиперкреатининемии является циклоспорин, причем увеличение $ФЭ_{Na}$ опережает момент снижения уровня креатинина крови на 24–48 ч. При отсутствии увеличе-

Таблица 3.20

Дифференциально-диагностическое значение фракционной экскреции натрия с мочой

Патологические состояния	Фракционная экскреция натрия с мочой	
	< 1%	> 2%
Состояния, отличные от ОПП	Низкосолевая диета у пациентов без дисфункции почек	♦ Неограниченное потребление соли с диетой у пациентов без дисфункции почек. ♦ Внутривенное введение натрийсодержащих растворов (физиологический раствор, раствор бикарбоната натрия и др.). ♦ В начале применения мочегонных. ♦ ХБП стадии 3 и выше. ♦ Сольтеряющая почка. ♦ Глюкозурия при сахарном диабете. ♦ Синдром Фанкони
Преренальное ОПП	У пациентов без предшествующей дисфункции почек	♦ На фоне применения диуретиков. ♦ На фоне ХБП. ♦ Внутривенное введение натрийсодержащих растворов. ♦ Глюкозурия. ♦ Бикарбонатурия. ♦ На фоне сольтеряющей почки
Ренальное ОПП		
Острый тубулярный некроз	♦ На фоне цирроза печени. ♦ На фоне застойной сердечной недостаточности. ♦ На фоне сепсиса. ♦ Неолигурические варианты ОТН. ♦ Миоглобулинурия. ♦ Гемоглобинурия. ♦ Радиоконтрастная нефропатия	При условии отсутствия патологических состояний, перечисленных в левой колонке таблицы
Гломерулярное ОПП	Острые пролиферативные формы гломерулонефрита ♦ Реакция отторжения трансплантата	—
Острый интерстициальный нефрит	На ранних стадиях	На поздних стадиях
Постренальное ОПП	На ранних стадиях	На поздних стадиях

ния $ФЭ_{Na}$ после снижения дозы циклоспорина речь можно вести о реакции отторжения трансплантата как причине гиперкреатининемии. В случае бикарбонатурии (при щелочной моче), обусловленной потерей содержащих водород-ион жидкостей (рвота, диарея, назогастральная эвакуация желудочного содержимого), некоторыми авторами было предложено рассчитывать фракционную экскрецию хлора (по той же формуле, что и $ФЭ_{Na}$), которую в этих ситуациях следует считать более предпочтительной (Nanji A.J., 1981). Однако в остальных случаях преренального ОПП и острого тубулярного некроза каких-либо преимуществ $ФЭ_{Cl}$ не дает. При сердечной недостаточности, гепаторенальном синдроме, очевидно, в силу частого использования диуретиков, $ФЭ_{Na}$ чаще всего, превышает 1% (Carvounis C.P., 2002).

Если говорить о ситуации в целом, то частое и неконтролируемое применение мочегонных в высоких дозах на момент выявления олиго-/анурии приводит к высоким значениям $ФЭ_{Na}$ даже у больных с классическими вариантами преренального ОПП (Pepin M.N. et al., 2007) (см. табл. 3.20). Для того чтобы нивелировать влияние мочегонных, было предложено использовать в качестве показателя реабсорбционной функции канальцев фракционную экскрецию мочевины; она рассчитывается по формуле, аналогичной для расчета $ФЭ_{Na}$ с соответствующей заменой значений на мочевину (см. табл. 3.18). В некоторых клинических исследованиях была доказана высокая диагностическая ценность этого показателя в дифференциальной диагностике преренального ОПП и острого тубулярного некроза на примере типичных, то есть не вызывающих сомнения с клинической точки зрения случаев. По данным Carvounis и соавт. (2002), чувствительность и специфичность фракционной экскреции мочевины < 35% в диагностике преренального ОПП составили 90 и 96% соответственно. Ни в одном из исследований не было выявлено какого-либо существенного влияния применения мочегонных на значения показателя фракционной экскреции мочевины. Однако при более либеральном подходе к отбору больных и включении в испытуемую группу пациентов с сахарным диабетом, ХБП, с другой сопутствующей патологией оказалось, что чувствительность и специфичность фракционной экскреции мочевины < 35% в отношении диагностики преренального ОПП составили 68 и 48% соответственно (Pepin M.N. et al., 2007). Представленные данные служат яркой иллюстрацией незыблемого «золотого правила» классической клинической диагностики, гласящего, что назначение любого лабораторного или инструментального метода исследования, а также их интерпретация должны определяться конкретной клинической ситуацией у постели больного. Гораздо короче мысль в отношении интерпретации данных в свое время была сформулирована Ницше: «Нет фактов, а есть их интерпретация»

Подводя итог клинической оценке дифференциально-диагностического значения «мочевых индексов» при ОПП, следует подчеркнуть следующие моменты:

- «мочевые индексы» находят адекватное применение только в случаях дифференциальной диагностики преренального ОПП и олигурических форм острого тубулярного некроза; их не следует использовать при гломерулярном, постренальном ОПП, а также при неолигурических вариантах острого тубулярного некроза;
- диагностическое значение индексов снижается, если до возникновения ОПП диагностировались ХБП, сахарный диабет, сольтеряющая почка или если пациент применял мочегонные;

- «мочевые индексы» в соответствующих клинических ситуациях следует исследовать до назначения больному мочегонных и до внутривенного применения солевых растворов;
- ОПП — это динамичный процесс, а потому «мочевые индексы» оптимальнее использовать на ранних стадиях его развития.

Микроскопия осадка мочи. В связи с более широким применением в клинической практике биомаркеров с целью диагностики ОПП ряд исследователей не относят «мочевые индексы» к надежным диагностическим тестам, особенно при внутрибольничных случаях ОПП у больных с отягощенной соматической патологией. Вместе с тем они подчеркивают дифференциально-диагностическое значение микроскопии осадка мочи, сохраняющего свою актуальность в эпоху применения биомаркеров, то есть тогда, когда критерии ОПП становятся все более строгими, соответствующими наиболее ранним стадиям формирования почечного повреждения. Как показали последние клинические исследования, микроскопия осадка мочи имеет не только диагностическое (Perazella M.A. et al., 2008), но и прогностическое значение (Perazella M.A. et al., 2010). Однако для этого должны быть соблюдены как минимум два условия: 1) правильность взятия мочи на исследование; 2) осуществление микроскопии опытным специалистом. В последнем случае нефрологи справляются с поставленной задачей значительно лучше, чем врачи клинических лабораторий, особенно в тех случаях, когда необходимо дифференцировать тубулярные эпителиальные клетки, зернистые и эпителиальные цилиндры, дисморфные эритроциты (Tsai J.J. et al., 2005; Wald R.M. et al., 2009). Микроскопия осадка мочи является единственным клиническим методом исследования, позволяющим достоверно судить об интратубулярной обструкции кристаллами мочевой кислоты, фосфатами или оксалатами.

Получение мочи. Помимо общеизвестных гигиенических правил забора образцов мочи, необходимо указать на следующее. Микроскопию осадка мочи следует проводить не позднее 2 ч после взятия пробы, для того чтобы избежать развития в образце бактерий, лизиса цилиндров и эпителиальных клеток, который особенно интенсивен при щелочной реакции мочи с низкой осмоляльностью (острый тубулярный некроз). К лизису особенно чувствительны лейкоциты, распад которых начинается уже в течение первого часа. При невозможности соблюсти вышеописанные требования рекомендуется использовать различные химические консерванты, что на практике применяется крайне редко. Интерпретацию результатов следует проводить с учетом клинических данных с привлечением сведений о «мочевых индексах» (главным образом $ФЭ_{Na}$), что, по мнению некоторых экспертов, существенно повышает диагностическую ценность микроскопии осадка мочи. В последние годы предложены несколько систем количественной оценки данных микроскопии осадка мочи в баллах, что также повышает дифференциально-диагностическое и прогностическое значение этого метода (Perazella M.A. et al., 2008; Chawla L.S. et al., 2008) (см. ниже).

Клеточные элементы осадка мочи. Основные клеточные элементы, имеющие диагностическое значение при ОПП, при микроскопии осадка мочи представлены в *табл. 3.21*.

Эритроциты. В настоящее время принято различать изоморфные эритроциты — двояковогнутые клетки с гладкой поверхностью как признак негломерулярного

Таблица 3.21

Основные клеточные элементы, обнаруживаемые при микроскопии осадка мочи

Происхождение клеток	Вид клеток	Подвиды клеток
Костно-мозговые	Эритроциты	Изоморфные (неизмененные) Дисморфные (измененные, выщелочные)* Акантоциты (клетки с шипами)
	Лейкоциты	Нейтрофилы Эозинофилы** Лимфоциты**
	Гистиоциты	Плоские клетки*** Дендритные клетки***
Эпителиальные	Тубулярные (канальцевые или клетки почечного эпителия)*	Описание клеток Круглые, овальные или кубические, многоугольные, размером чуть больше лейкоцита, гранулярная цитоплазма.
	Клетки уротелия	Размеры и форма клеток различные и определяется тем слоем многослойного эпителия, из которого они происходят

Примечание: * — термины неизмененные, измененные или выщелочные эритроциты следует считать устаревшими. Вместо термина «клетки почечного эпителия» следует использовать термин «клетки канальцевого эпителия» или «клетки тубулярного эпителия»; ** — требуются специальные окраски; *** — происхождение клеток неясно до конца.

кровотечения и дисморфные эритроциты, различной формы клетки с неровной поверхностью как признак гломерулярного кровотечения. Дисморфизм эритроцитов объясняется деструкцией цитоскелета клетки при ее прохождении через гломерулярный фильтр и канальцы почки. Термины «изоморфные» и «дисморфные» следует считать более предпочтительными, соответствующими международным классификационным критериям, которые должны прийти на смену существующей в отечественной практике терминологии (неизмененные и измененные эритроциты). К измененным эритроцитам иногда относят выщелочные, что также не совсем правильно, поскольку последние являются клетками с низким содержанием гемоглобина, поэтому выглядят как тени эритроцитов (*ghost-cell* — клетки-призраки). Общепринятым в международной практике критерием «гломерулярной» гематурии является содержание в осадке мочи эритроцитов, которые на 80% представлены дисморфными клетками. Гематурию можно считать «негломерулярной», если 80% эритроцитов состоят из изоморфных клеток.

Необходимо особо подчеркнуть, что для оценки морфологии эритроцитов в осадке мочи должна применяться фазово-контрастная микроскопия. Дисморфные эритроциты также обнаруживаются в осадке мочи у пациентов с интерстициальными нефритами. В ряде случаев «гломерулярной» эритроцитурии в осадке мочи могут отмечаться изоморфные клетки. Это касается случаев макрогематурии у больных с IgA-нефропатией и некротизирующим фокально-сегментарным гломерулонефритом. Уровень субъективизма в подсчете числа дисморфных эритроцитов при

микроскопии осадка мочи, даже при использовании фазово-контрастной микроскопии, остается и в наше время достаточно высоким. В связи с этим приобретает диагностическое значение выявление при микроскопии акантоцитов или G_1-клеток, представляющих собой эритроциты, имеющие на внешней поверхности различной формы выпячивания в виде «пузырьков» или «булавоподобных» образований. Визуальная оценка наличия акантоцитов в осадке мочи значительно проще, а конкордантность среди исследователей в отношении их определения существенно выше, чем в случае оценки дисморфных форм эритроцитов. В целом ряде исследований было доказано, что выявление акантоцитов в осадке мочи в 5% и более является надежным признаком «гломерулярной» гематурии (чувствительность — 73–100%; специфичность — 98–100%) (Köhler H. et al., 1991; Kitamoto Y. et al., 1993; Dinda A.K. et al., 1997; Lettgen B., Wohlmuth A., 1995).

Нейтрофильные лейкоциты. Наличие нейтрофилов в осадке мочи традиционно считается признаком бактериальной инфекции мочевыводящих путей. Однако следует принимать во внимание и другие причины. Нейтрофилы в осадке мочи могут отмечаться при пролиферативных формах волчаночного нефрита, при постинфекционных гломерулонефритах. Ряд воспалительных заболеваний органов, близко расположенных к почке (аппендицит, аднексит), может быть причиной лейкоцитурии.

Эозинофилы. Для их обнаружения должны быть использованы специальные окраски осадка мочи. В контексте обсуждаемой проблемы ОПП следует указать на эозинфиллурию как признак острого аллергического лекарственного интерстициального нефрита, холестериновой атероэмболии. Однако в отношении указанных патологических состояний диагностическое значение эозинофилии не является абсолютным. Наличие лимфоцитов, гистиоцитов и дендритных клеток в осадке мочи имеет значение в диагностике острого отторжения трансплантата и иногда используется для диагностики острого интерстициального нефрита, но эти методы не получили широкого распространения.

Клетки тубулярного эпителия. Их обнаружение в осадке мочи требует навыка исследователя, так как в ряде случаев их бывает трудно отличить от клеток уротелия, происходящих из различных слоев эпителиального покрытия. Принято считать, что лучший способ их идентификации — это одновременное обнаружение в осадке мочи других элементов, свидетельствующих о повреждении канальцев и, в частности, эпителиальных и зернистых цилиндров. Клетки тубулярного эпителия обнаруживаются при остром тубулярном некрозе, остром интерстициальном нефрите, острой реакции отторжения трансплантата.

Микроскопия цилиндров в осадке мочи. Определение различных видов цилиндров при микроскопии осадка мочи (*табл. 3.22*) имеет решающее значение в диагностике ренальных вариантов ОПП. Это объясняется тем, что, во-первых, различные виды цилиндров имеют самостоятельное диагностическое значение, а во-вторых, их присутствие в моче помогает исследователю в дифференциально-диагностической идентификации других клеточных элементов осадка. Например, наличие эпителиальных цилиндров позволяет считать обнаруженные в осадке мочи округлые клетки — клетками тубулярного эпителия, а не уротелия, и т.д. Механизм образования всех видов цилиндров идентичен. Сначала происходит образование гиалиновых цилиндров в результате перехода белка Тамма—Хорсфалла в гелеобразное состояние при повышении осмоляльности мочи, ее кислотности, повышения концентрации натрия или в случае гломерулярной протеинурии (*рис. 3.11*).



Рис. 3.11. Механизм образования цилиндров

Увеличение осмоляльности мочи (например, у здорового человека при дегидратации) лежит в основе обнаружения единичных гиалиновых цилиндров в норме или после однократного приема фуросемида. Наличие в просвете канальцев белка, эритроцитов, клеток тубулярного эпителия, свободного гемо- и миоглобина или кристаллов солей обусловливает формирование различных видов цилиндров, имеющих значение в дифференциальной диагностике различных вариантов ренального ОПП (*табл. 3.22, 3.23*).

Таблица 3.22

Микроскопия цилиндров в осадке мочи

Вид цилиндра	Механизм образования	Описание внешнего вида
Гиалиновые	Состоят из геля белка Тамма—Хорсфалла	Прямые или изогнутые цилиндрической формы образования с ясными параллельными краями с тупыми концами, один из которых может быть обломан. Иногда видна фибриллярная структура

Продолжение ☞

Окончание табл. 3.22

Вид цилиндра	Механизм образования	Описание внешнего вида
Зернистые (гранулярные) ♦ мелкозернистые ♦ крупнозернистые	*Мелкие гранулы* содержат несколько типов белков, при электронной микроскопии напоминают цитоплазматические лизосомы тубулярных клеток. *Крупные гранулы* могут происходить из дегенеративных клеток (лейкоцитов и др.)	Обычно короткие, при продвинутых стадиях ХБП — широкие и темного цвета с параллельными краями
Восковидные	Состав и механизм образования не изучен	Толстые, имеют значительную длину, желтоватого цвета, сильно преломляют свет. Концы цилиндров с зазубринами
Эритроцитарные	Как правило, гиалиновые цилиндры с осевшими на них эритроцитами	—
Эпителиальные	Гиалиновый цилиндр с лежащими на нем клетками тубулярного эпителия	Клетки довольно быстро подвергаются распаду, вследствие чего цилиндр становится зернистым или жировым
Лейкоцитарные	Гиалиновый или зернистый цилиндр с отложениями на нем лейкоцитов	Могут напоминать эпителиальные. При окраске раствором Люголя приобретают коричневый, а эпителиальные цилиндры — желтый цвет
Жировые	Гиалиновые цилиндры, покрытые каплями жира, овальными жировыми тельцами, кристаллами холестерина	В поляризационном свете жировые капли дают картину множественных «мальтийских крестов»
Кристаллические	Цилиндры, покрытые кристаллами солей и аморфными солями. Чаще оксалат кальция, аморфные фосфаты	—
Пигментные ♦ гемоглобиновые	Образуются либо из эритроцитарных цилиндров в результате распада эритроцитов на поверхности цилиндра (зернистого), либо в результате наличия свободного гемоглобина, осевшего на гиалиновые цилиндры.	Светло- или темно-коричневого цвета с зернистой поверхностью.
♦ миоглобиновые	Свободный миоглобин на поверхности гиалинового или зернистого цилиндра.	Как правило, темно-коричневые; неотличимы от гемоглобиновых
♦ билирубиновые	Гиалиновые и зернистые цилиндры, покрытые билирубином	Светло-желтого цвета с зернистой поверхностью

Таблица 3.23

Данные общего анализа мочи при различных патогенетических вариантах острого повреждения почек

Патогенетический вариант ОПП	Описание изменений в общем анализе мочи
Преренальное	Относительная плотность > 1020 у.е., темно-желтого цвета (цвет «крепкого чая»). Эритроциты, лейкоциты — единичные в препарате, цилиндры гиалиновые 0–1–3 в поле зрения
Ренальное	
• гломерулярное «гломерулонефрит»	Относительная плотность > 1020 у.е., протеинурия, красно-бурая (цвет «мясных помоев»). Дисморфные эритроциты > 80%, акантоциты ≥ 5%, цилиндры гиалиновые, зернистые, эритроцитарные.
• «холестериновая атероэмболия»	Относительная плотность 1010–1020 у.е., обычного цвета. Эритроциты дисморфные и изоморфные. Лейкоцитурия: при специальной окраске эозинофиллурия. Цилиндры: «жировые».
• интраренальная кристаллурия	Относительная плотность 1010–1020 у.е., цвет в зависимости от вида кристаллурии. Эритроциты изоморфные. Цилиндры кристаллические. Кристаллы солей.
• гем-пигментная	Относительная плотность > 1020 у.е., умеренная протеинурия; вишневого или рубиново-красного цвета, эритроциты изоморфные; пигментированные цилиндры.
• острый интерстициальный нефрит	Относительная плотность < 1010 у.е., умеренная протеинурия; грязно-желтого цвета, эритроциты дисморфные; акантоциты. Лейкоцитурия: при специальной окраске эозинофиллурия
Постренальное	Относительная плотность > 1020 у.е. (в стадии олиго-/анурии). Цвет насыщенно-желтый; эритроциты изоморфные; цилиндры: гиалиновые единичные в препарате

Кристаллурия. В случаях ОПП, обусловленных интраренальной обструкцией канальцев кристаллами мочевой кислоты (и аморфными уратами), фосфатом кальция (и аморфными фосфатами), что встречается при синдроме лизиса опухолевых клеток при химиотерапии, а также при закупорке канальцев кристаллами оксалата кальция (отравление этиленгликолем, применение высоких доз витамина С), производится визуальная оценка осадка солей после центрифугирования мочи (*табл. 3.24*), анализируются кислотность мочи (*табл. 3.25*) и химические свойства солевого осадка по отношению к различным жидкостям (*табл. 3.26*). Далее оценивается внешний вид кристаллов при микроскопии осадка мочи (*табл. 3.27*), в том числе и тех кристаллов, которые характерны для приема некоторых медикаментов (*табл. 3.28*).

На заключительном этапе производится интегральная оценка данных исследования общего анализа мочи (см. табл. 3.23). По мнению некоторых авторов (Шейман Д.А., 1997), определение фракционной экскреции натрия, предваряющей оценку общего анализа мочи, способствует повышению результативности последнего (*рис. 3.12, 3.13*).

Таблица 3.24

Внешний вид осадка солей после центрифугирования мочи

Соли	Характеристика внешнего вида осадка
Фосфаты	Белый, плотный

Продолжение

Окончание табл. 3.24

Соли	Характеристика внешнего вида осадка
Мочевая кислота	Розовый, кристаллический, издающий при опускании в него пипетки характерный хруст
Аморфные ураты	Оранжево-красный и буро-красный цвет (кирпичный), плотный (*sedimentum lateritium**)

* См. примечание к табл. 3.14.

Таблица 3.25

Показатель кислотности мочи при различных видах кристаллурии

Вид кристаллов	Значения pH мочи
Мочевая кислота и аморфные ураты	< 5,4–5,8
Кальция оксалат (моно- и бигидрат)	< 5,4–6,7
Кальция фосфат и аморфные фосфаты	> 7,0

Таблица 3.26

Растворимость осадка солей в различных средах

Вид кристаллов	Среды, в которых кристаллы растворимы	Среды, в которых кристаллы не растворимы
Мочевая кислота и аморфные ураты	Щелочи при нагревании	Алкоголь, соляная кислота, уксусная кислота
Кальция оксалат	Азотная кислота, щелочь (NaOH), соляная кислота	Уксусная кислота
Кальция фосфат и аморфные фосфаты	Соляная кислота, уксусная кислота	Щелочь (NaOH), нагревание

Таблица 3.27

Внешний вид кристаллов солей при микроскопии осадка мочи

Вид кристаллов	Описание внешнего вида кристаллов при микроскопии осадка мочи
Мочевая кислота	Вариабельность внешнего вида: кристаллы желтого (янтарного) цвета в виде ромбов, бочонков, розеток, иголок, гексогональных пластинок. В поляризационном свете кристаллы полихроматичные («калейдоскоп окрасок»)
Аморфные ураты	Мелкие гранулы, лежащие отдельно или собирающиеся в агрегаты, когда их легко спутать с кокками. Морфологически идентичны аморфным фосфатам, но в отличие от них преломляют свет
Кальция оксалат	Полиморфные кристаллы, преломляющие свет. Наиболее типична форма в виде «почтовых конвертов». Когда они присутствуют в виде мелких зерен, то при малом увеличении легко спутать с эритроцитами. Однако последние не преломляют свет. Иногда присутствуют в виде песочных часов, гирь, бисквитов
Кальция фосфат	Мелкие, бесцветные зерна, образующие пластины (агрегаты), с обломленными, неровными краями. При добавлении уксусной кислоты все поля зрения оказываются покрытыми мелкими пузырьками углекислого газа
Аморфные фосфаты	Внешне не отличаются от аморфных уратов, но в отличие от них не преломляют свет.

Таблица 3.28

Внешний вид кристаллов некоторых медикаментов при микроскопии осадка мочи и их клиническое значение

Название препарата	Внешний вид кристаллов	Клиническое значение
Ацикловир	Тонкие, игольчатые, преломляющие свет кристаллы	Клинически бессимптомная кристаллурия, острое повреждение почек (интраренальная обструкция)
Сульфадиазин	Игольчатой формы кристаллы, собранные в снопы, наподобие «снопов пшеницы». Кристаллы в виде блестящих розеток	Клинически бессимптомная кристаллурия, гематурия, острое повреждение почек (интраренальная обструкция)
Индинавир	Кристаллы в виде прямоугольников, вееров, звезд, преломляющие свет («вспышки салюта»)	Клинически бессимптомная кристаллурия, мочекаменная болезнь, острое повреждение почек (интраренальная обструкция)

В последние годы с целью стандартизации данных микроскопии осадка мочи и решения вопроса о возможности использования их в прогнозировании исходов ОПП были предложены системы количественной оценки числа и видов цилиндров и клеток тубулярного эпителия (Chawla L.S. et al., 2008; Perazella M.A. et al., 2008; Perazella M.A. et al., 2010) (*табл. 3.29*).

Данные системы количественного учета числа зернистых цилиндров и/или клеток тубулярного эпителия и/или эпителиальных цилиндров интуитивно понятны клиницисту: чем больше их будет в препарате, тем, очевидно, тяжелее течение острого тубулярного некроза и хуже прогноз. Так, увеличение степени градации изменений в осадке мочи по Chawla L.S. (2008) с 1-ю по 4-ю степень ассоциировались с более высокой частотой невосстановления функции почек. Увеличение числа зернистых цилиндров с 0 до 6 в полях зрения при малом увеличении по Perazella M.A.

Таблица 3.29

Системы количественной оценки данных микроскопии осадка мочи

Автор (год)	Описание классификационной системы
Chawla L.S. (2008)	*1-я степень:* отсутствие в препарате зернистых и эпителиальных цилиндров. *2-я степень:* 1 зернистый или эпителиальный цилиндр в препарате, или менее чем в 10% различных полей зрения при малом увеличении. *3-я степень:* большое число зернистых и эпителиальных цилиндров более чем в 10%, но менее чем в 90% различных полей зрения при малом увеличении. *4-я степень:* скопление зернистых и/или эпителиальных цилиндров более чем в 90% различных полей зрения при малом увеличении
Perazella M.A. (2010)	Клетки тубулярного эпителия (большое увеличение) 0 (0 баллов) 1–5 (1 балл) ≥ 6 (2 балла) Зернистые цилиндры (малое увеличение) 0 (0 баллов) 1–5 (1 балл) ≥ 6 (2 балла)

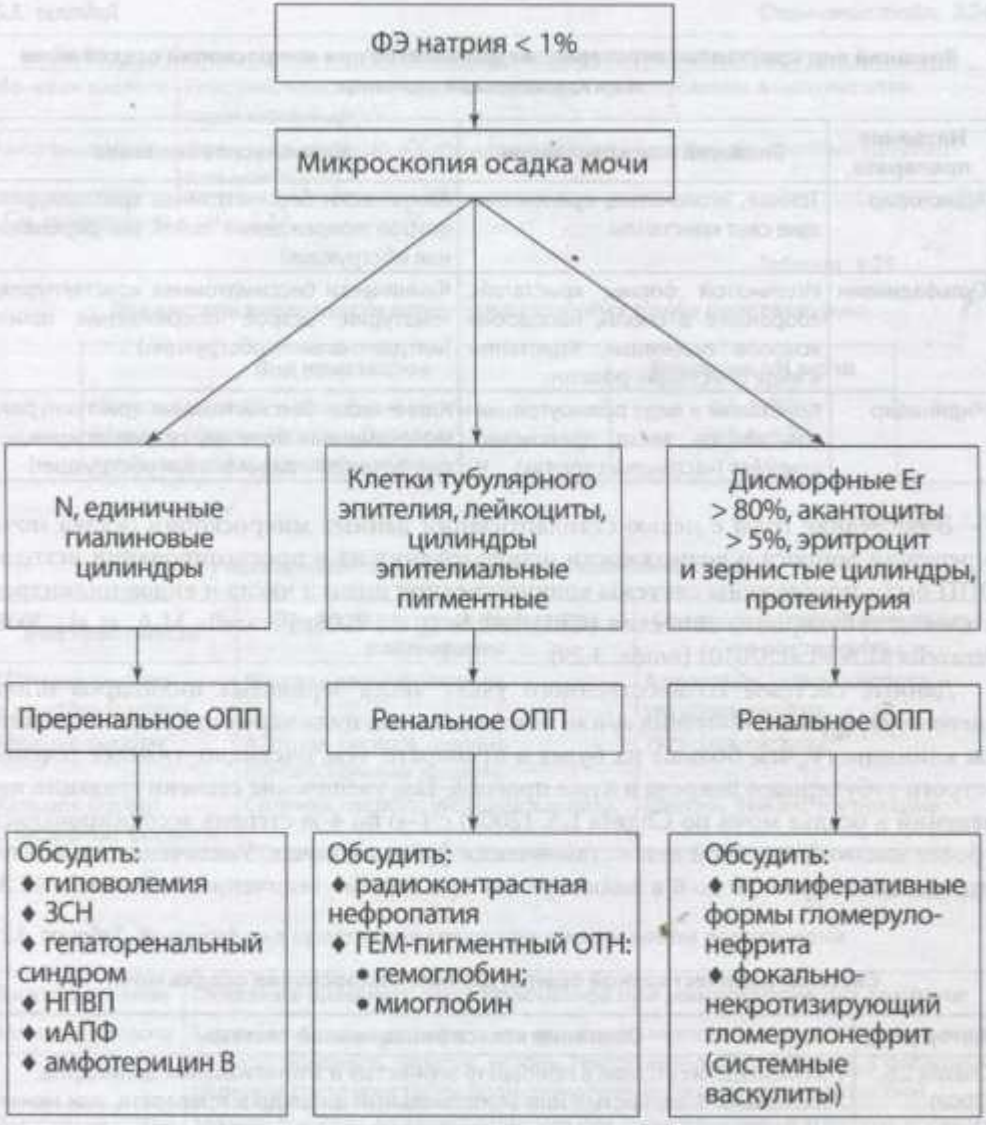


Рис. 3.12. Наиболее вероятные патогенетические варианты острого повреждения почек по данным микроскопии осадка мочи в случаях фракционной экскреции натрия с мочой менее 1%: ФЭ натрия — фракционная экскреция натрия с мочой; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОТН — острый тубулярный некроз

(2010) сопровождалось возрастанием предсказательной ценности положительного результата в отношении острого тубулярного некроза с 0,23 до 9,68, а увеличение счета с 0 баллов до 3 баллов сопровождалось нарастанием относительного риска ухудшения течения ОПП (увеличение градации стадии, начало ЗПТ) с 3,4 до 7,3 (Perazella M.A. et al., 2012).

Системы количественной оценки данных микроскопии осадка мочи требуют строгого соблюдения и единообразия правил взятия образцов биологического материала и наличие опытного специалиста, осуществляющего исследование.



Рис. 3.13. Наиболее вероятные патогенетические варианты острого повреждения почек по данным микроскопии осадка мочи в случаях фракционной экскреции натрия с мочой более 2%: ФЭ натрия — фракционная экскреция натрия с мочой

Значение ультразвукового исследования почек в семиологической дифференциальной диагностике симптома олиго-/анурии. Благодаря своей простоте и мобильности УЗИ почек является не только методом выбора при диагностике ОПП, но часто и единственно доступным инструментальным исследованием, поскольку использование других вариантов визуализации почек (МРТ, КТ) затруднено из-за тяжести состояния больных или противопоказано (введение контраста). Ультразвуковое исследование почек при ОПП включает в себя рутинное исследование в варианте 2D-серой шкалы (синонимы: 2D-режим, B-режим, серошкальная эхография), доплерсонографию и методику контраст-интенсифицированной ультрасонографии почек, недавно внедренную в практику УЗИ (contrast enhanced ultrasonography of kidneys, Schneider A. et al., 2011). Рутинное УЗИ почек позволяет оценить анатомические параметры органа (размеры, толщину коркового слоя, эхогенность паренхимы и др.), по изменениям которых можно составить представление о происходящих в почке патологических процессах. Доплерсонография позволяет косвенно судить о кровотоке в почечных артериях и прослеживать его вплоть до интралобулярных артерий. Контраст-интенсифицированная ультрасонография почек (КИУП) предоставляет уникальную воз-

можность не только оценить состояние проходимости артериальной системы почек, но и количественно рассчитать параметры перфузии органа (почечный плазмоток) и проследить за кровотоком вплоть до капилляров (тканевая перфузия).

При УЗИ почек в В-режиме прежде всего выясняют наличие обеих почек и симметричность их размеров. В случаях агенезии почки или одностороннего сморщивания ее, то есть в условиях, когда функционирует единственная почка, при развитии олиго-/анурии могут рассматриваться варианты интрамочеточниковой обструкции (конкременты, сгустки крови или гноя) в генезе постренального ОПП. Интрамочеточниковая обструкция с обеих сторон при наличии двух почек маловероятна, а односторонняя обструкция не может привести к развитию постренального ОПП, так как при этом контрлатеральная почка продолжает функционировать в нормальном режиме. Наличие одной почки вне зависимости от генеза (агенезия, сморщивание) дает основание думать о тромбозе *a. renalis* как причине олиго-/анурии, так как двусторонний тромбоз *a. renalis* хотя и возможен, но представляет собой казуистику. Далее приступают к анализу размеров почек: в норме длина — 10,41 ± 1,3 см, ширина — 5,45 ± 1,3 см, толщина — 3,63 ± 0,5 см (Бурах М.П. и соавт., 1989). Произведение указанных величин характеризует объем органа, который лучше всего коррелирует с величиной СКФ, однако из-за погрешностей и субъективизма в измерениях в практической работе ограничиваются длиной и шириной почки. Вариабельность в оценке длинника почки также достаточно высока и достигает 5%, а поэтому различия в размерах обеих почек по длиннику меньше 1 см обычно не принимаются во внимание. Симметричное увеличение в размерах обеих почек чаще отмечается при интраренальных причинах ОПП (*табл. 3.30*) и объясняется либо инфильтративным процессом и воспалительным отеком паренхимы, либо затрудненным венозным оттоком (тромбоз почечных вен, застойная сердечная недостаточность). По некоторым данным степень увеличения почек в размере при остром тубулярном некрозе обратно коррелирует со временем восстановления функции почек. Гораздо большее дифференциально-диагностическое значение имеет оценка размеров почек при решении вопроса о хроническом (ХБП) или остром повреждении почек у больных с впервые выявленной азотемией (неолигурические варианты). При наличии ХБП азотемия сочетается с симметрично уменьшенными в размерах почками. Однако больные с диабетической нефропатией и амилоидозом почек составляют исключение из общего правила: у них даже при наличии азотемии размеры почек не изменяются или оказываются увеличенными.

Таблица 3.30

Причины симметричного увеличения в размерах почек при остром их повреждении по данным ультрасонографии

Инфильтративные процессы	♦ Лимфома ♦ Моноклональные гаммапатии
Гломерулярное ОПП	Острый и быстропрогрессирующий нефритический синдромы
Острые тубулоинтерстициальные болезни	♦ Острый тубулярный некроз ♦ Острый интерстициальный нефрит
Сосудистые процессы	♦ Двусторонний тромбоз почечных вен ♦ Венозная гипертензия (застойная сердечная недостаточность, синдром интраабдоминальной гипертензии)

У больных с нефротическим синдромом и ОПП (преренального или ренального генеза) размеры почек также увеличены, несмотря на азотемию, что можно объяснить присутствием паренхиматозного, интерстициального отека органа (нефросарки). После оценки длины почек приступают к измерению толщины паренхимы (корковый слой — 0,4–0,7 см; мозговой — 0,8–1,2 см). Замеры обычно осуществляют от капсулы до верхушек пирамид. Вариабельность измерений достаточно высока. За норму принимают толщину паренхимы, равную 1,3–2,5 см. Увеличение толщины паренхимы за счет кортикального слоя отмечается при воспалении или отеке паренхимы, в связи с чем ее регистрируют при ОТН (ишемическом или токсическом), гломерулярном ОПП (острый и быстропрогрессирующий нефритический синдром), ОИН. Но из-за вариабельности этих измерений и вследствие отсутствия стандартизированного подхода дифференциально-диагностическое значение данного показателя во многом субъективно и зависит от опыта и навыков исследователя. При хронических паренхиматозных патологических процессах толщина паренхимы коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, а потому имеет значение в дифференциальной диагностике ХБП и ОПП у больных с азотемией, выявленной случайно при обследовании. При наличии ХБП толщина паренхимы (за счет коркового слоя) уменьшается. Следующим этапом анализа ультрасонограмм является оценка эхогенности паренхимы коркового слоя, которая в норме гипоэхогенна в сравнении с паренхимой печени и селезенки. Уплотнение паренхимы коркового слоя почек (повышение ее эхогенности) — характерный признак ХБП, что объясняется развитием фиброза. При ОПП повышение эхогенности обусловлено формирующимися белковыми и клеточными цилиндрами, а также наличием клеточного детрита в просвете канальцев. В связи с этим при ишемическом преренальном ОТН эхогенность паренхимы коркового слоя снижена, а при токсическом ОТН повышена, хотя как в том, так и в другом случаях размеры обеих почек увеличены.

Эхогенность почечной паренхимы повышена при остром интерстициальном нефрите из-за развивающегося воспалительного отека ткани. В случаях ренального, уже состоявшегося ОПП гиперэхогенность паренхимы коркового слоя выявляют при моноклональных гаммапатиях и гломерулонефрите с полулуниями (синдром Гудпасчера). 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 неизмененной 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 интраренальных 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 с одной стороны и, в случае получения диуреза, выполнить подобное оперативное пособие на контрлатеральной почке.

Доплеросонография позволяет оценить кровоток по почечным сосудам, что необходимо для диагностики таких патологических процессов, как стеноз (тромбоз) почечных артерий, инфаркт почки, тромбоз почечных вен, артериолосклероз. Многие патологические процессы, первично не являющиеся сосудистыми, вследствие вторичных изменений архитектоники сосудистого дерева могут быть также диагностированы с помощью доплеросонографии. К ним следует отнести острый тубулярный некроз, обструктивное ОПП и реакцию острого отторжения почечного трансплантата (Moghazi S. et al., 2005; Tublin M.E. et al., 2003; Ikee R. et al., 2005). В диагностике перечисленных выше патологических процессов особое значение имеет определение индекса резистентности, который рассчитывается по формуле:

индекс резистентности =
= (пиковая систолическая скорость — конечная диастолическая скорость) / пиковая систолическая скорость.

Большинство исследователей считает, что верхней границей индекса резистентности является 0,7. В диагностике стеноза (тромбоза) *a. renalis* используется прямая визуализация почечных артерий (В-режим) с определением систолической скорости кровотока (которая увеличивается при стенозе) по сравнению со скоростью кровотока в аорте (почечно-аортальный индекс; в норме меньше 3,5). Увеличение пиковой систолической скорости кровотока обладает высокой чувствительностью (85%) и специфичностью (92%) в отношении диагностики стеноза *a. renalis*. При остром

тромбозе почечной артерии выявляется отсутствие интраренального доплер-сигнала или выраженное изменение формы пульсовой волны по типу *tardus-parvus* дистальнее места стеноза; иногда определяются периферические гипертрофированные коллатеральные артерии.

Доплерография внутрипочечных артерий находит применение в дифференциальной диагностике преренального ОПП и острого тубулярного некроза. Увеличение индекса резистентности выше 0,75 отмечается более чем у 90% больных с ОТН и только у 20% пациентов с преренальным ОПП, причем в последнем случае речь идет о гепаторенальном синдроме, для которого характерна внутрипочечная вазоконстрикция (Platt J.F. et al., 1991; Kalantarinia K., 2009).

При обструктивном ОПП доплерография имеет дифференциально-диагностическое значение, поскольку позволяет выявить повышение индекса резистентности (> 0,7) интраренальных артерий вследствие сдавления их извне расширенными внутрипочечными протоками или из-за их констрикции, обусловленной активацией РАС. Чувствительность и специфичность индекса резистентности более 0,7 в диагностике обструктивного ОПП составляет 92% и 88% соответственно. Но если обструкция частичная, чувствительность метода снижается до 52%. Ряд исследователей считают, что в этих случаях чувствительность метода можно повысить за счет предварительного применения мочегонных (Tublin M.E. et al., 2003). Понятно, что проведение доплерографии в дополнение к УЗИ в В-режиме значительно повышает дифференциально-диагностическое значение ультразвукового метода исследования при обструктивном ОПП. При гломерулярном ОПП (на примере волчаночного нефрита) увеличение индекса резистентности может служить предиктором плохого почечного исхода (Platt J.F. et al., 1997).

Контраст-интенсифицированная ультрасонография почек (КИУП). В качестве контраста при КИУП используются растворы, содержащие мелкие, размером с эритроцит, пузырьки газа, вводимые внутривенно. Газ, как известно, обладает высокой плотностью (в 1000 раз больше крови) и высоким сопротивлением к компрессии (в 17 000 раз больше воды) (de Jong N. et al., 1991). При изменении акустического давления пузырьки газа осциллируют и генерируют нелинейные сигналы (Raisinghani A. et al., 2004). Первый ультразвуковой контраст представлял собой мельчайшие пузырьки воздуха, образующиеся при взбалтывании солевого раствора с эмульгатором, который затем быстро вводился внутривенно. Время существования таких пузырьков в кровотоке измерялось несколькими секундами, что существенно затрудняло исследование. Но все же данный контраст нашел применение в эхокардиографии для определения внутрисердечного шунтирования крови справа налево, а также для оценки перфузии миокарда (Kaul S. et al., 1997; Schneider A. et al., 2011). В последующем были выявлены осложнения после применения подобных контрастов в виде ишемических церебральных атак, обусловленных, по-видимому, наличием в контрасте пузырьков воздуха большего, чем эритроцит, размера, которые приводили к обструкции артериол головного мозга (Romero J.R. et al., 2009). В дальнейшем появился контраст, состоящий из пузырьков воздуха, внешняя оболочка которых состояла из альбумина (Albunex). Современные ультразвуковые контрасты содержат пузырьки газа перфлюорината, оболочка которых состоит из альбумина или фосфолипидов. Данные пузырьки легко преодолевают барьер легочной циркуляции, и перфлюоринат выделяется легкими в атмосферу. Пузырьки газа

в современных ультразвуковых контрастах обладают не только размерами, но и реологическими свойствами, подобными эритроцитам, поэтому они не в состоянии преодолеть эндотелиальный барьер и могут быть прослежены (визуализированы с помощью ультразвука) вплоть до капилляров, что позволяет надеяться на то, что в скором времени КИУП можно будет использовать для оценки тканевой перфузии, например, миокарда. В неоднократных клинических исследованиях была доказана безопасность подобных контрастов (Schneider A. et al., 2011): они не обладают нефротоксичностью и могут применяться у пациентов с выраженной дисфункцией почек (Jakobsen J.A. et al., 2005).

Основные противопоказания к использованию КИУП: текущий острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, легочная гипертензия, беременность, кормление грудью. При проведении КИУП регистрируют последовательно три фазы: раннюю артериальную фазу, при которой отчетливо визуализируются почечные артерии; позднюю артериальную и кортикальную фазы, когда усиливается эхогенность коркового вещества, и медулярную фазу, при которой отчетливо визуализируются пирамиды почек. При КИУП не наблюдается пиелографической стадии (Prakash A. et al., 2011). В настоящее время КИУП широко применяется в трансплантологии для оценки почечного кровотока. В диагностике хронической трансплантационной нефропатии КИУП по сравнению с доплерографией обладает более высокой чувствительностью (91% против 82%) и специфичностью (82% против 64%) (Schwenger V. et al., 2006). Определение некоторых расчетных показателей в ходе КИУП у больных после трансплантации почки позволяет разграничить острый тубулярный некроз и эпизоды острой реакции отторжения трансплантата (Benozzi L. et al., 2009). КИУП имеет большие перспективы в дифференциальной диагностике различных патогенетических вариантов ОПП, но в отношении этого можно высказаться лишь предположительно, поскольку отсутствуют данные клинических исследований на этот счет (Schneider A. et al., 2011). Контрастные среды для ультрасонографии в РФ пока не зарегистрированы.

Биопсия почки. 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. et al., 2000). В общем массиве всех нефробиопсий, выполненных с диагностической целью, на долю ОПП приходится от 12 до 16% (Rivera F. et al., 2004; Lopez-Gomez J.M. et al., 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.

При нефробиопсии в общей группе больных с ренальным ОПП неизвестной этиологии в 23% выявляется васкулит, в 10% — гломерулонефрит с полулуниями

1-го и 2-го типов, в 11% — острый тубулоинтерстициальный нефрит, в 8% — IgA-нефропатия, в 5% — острый тубулярный некроз, в 4% — доброкачественный нефросклероз, в 3% — волчаночный нефрит. Остальные нозологические формы составляют ничтожную долю (Lopez-Gomez J.M. et al., 2008). Показания к проведению нефробиопсии у пациентов с ренальным ОПП неясной этиогии 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);
- быстропрогрессирущий нефритический синдром;
- легочно-почечный синдром;
- наличие труднокоррегируемой артериальной гипертензии в отсутствии 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 (перириенальной, на коже в месте предполагаемой пункции);
- неконтролируемая гипертензия;
- множественные кисты обеих почек или подозрение на опухоль почки;
- некомплаенсный больной.

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

3.3.3. Диагностика неолигурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП

Этот клинический вариант ОПП диагностируется, как правило, на основании результатов лабораторных исследований, свидетельствующих о наличии азотемии (повышенные концентрации креатинина и мочевины в крови), которая выявляется у больного впервые. Чаще всего в данной ситуации врач сталкивается с необходимостью решения следующих вопросов:

1. Не является ли обнаруженная азотемия проявлением недиагностированной ранее ХБП?
2. Не является ли факт «сохранности» диуреза при наличии азотемии свидетельством того, что пациент «входит» в полиурическую стадию ОПП, а период олиго-/анурии не был диагностирован?
3. Если этот случай действительно представлен ОПП, то каков ее генез?

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. 3.31*). Как видно из приведенных в таблице данных, ни один

Таблица 3.31

Дифференциальная диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек

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 (тургор), 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.

из критериев не имеет абсолютного дифференциально-диагностического значения. Даже исследование биомаркеров может дать ложноположительный результат, особенно в случаях ХБП с высокой протеинурией (см. главу 3.2.3). 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.

Правильный ответ на второй вопрос, во-первых, согласуется с первым, а во-вторых, очень важен при выборе тактики ведения пациента и, в частности, для принятия решения о начале заместительной почечной терапии, которая в случае полиурической стадии ОПП может быть отложена. В решении второго вопроса главную роль играет анамнез. Кроме того, высокая степень азотемии при сохранном диурезе редко когда отмечается в начале развития ОПП. В ответе на третий вопрос решающую роль играют сведения из анамнеза (см. табл. 3.15) с учетом того факта, что чаще всего неолигурические формы ОПП — это проявление токсического (в том числе медикаментозного) острого тубулярного некроза, а также данные физикального обследования (см. табл. 3.17). В диагностике неолигурических вариантов ОПП существенное значение имеет правильно и грамотно проведенная микроскопия осадка мочи (см. табл. 3.22, 3.23), поскольку исследование «мочевых индексов» малоинформативно. В ряде конкретных клинических ситуаций в диагностике помогает отслеживание динамики уровня креатинина крови. В случаях нефротоксического ОТН (амфотерицин В, аминогликозиты, цисплатина) креатинин начинает повышаться лишь на 5–10-й день от начала приема медикамента, так как до этого препарат усиленно секретируется канальцами, помимо его фильтрации в клубочке. При рентгеноконтрастной нефропатии креатинин повышается в течение 24–48 ч после применения препаратов, плато достигается на 3–5-й день, а затем уровень креатинина возвращается к базальному на 7–10-й день.

В клинической диагностике неолигурических вариантов ОПП особое значение имеет учет факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний (см. табл. 3.4) и использование биомаркеров в группах риска (гл. 3.2.3). Очень часто подобная диагностика производится в «режиме ожидания» одновременно с превентивными мероприятиями.

3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек

Клиническое течение ОПП обычно рассматривают с точки зрения последовательности формирования патологического процесса в почках на примере ишемического ОТН с выделением инициальной (*initiation*) стадии повреждения, стадии формирования и прогрессирования (*extension*), стадии установившегося (*maintenance*) повреждения и стадии выздоровления (*recovery*) (Sutton T.A. et al., 2002). Данное представление о стадийности формирования повреждения почек не всегда может быть экстраполировано на все случаи острой дисфункции органа, но тем не менее оно удовлетворительно иллюстрирует современный взгляд на ОПП как на континуум патологических изменений. В начальной стадии, которая продолжается несколько часов, в ответ на снижение перфузии почек развивается вазоконстрикция вну-

трипочечных артерий, нарушается кровоснабжение мозгового слоя, что вызывает ишемическое повреждение эпителиоцитов канальцев, которые теряют свою щеточную кайму. Во второй стадии развивается эндотелиальная дисфункция, увеличивается проницаемость микрососудов, активизируются процессы воспаления (миграция клеток костно-мозгового происхождения). В третьей стадии клетки канальцев подвергаются апоптозу и некрозу, теряют свою полярность и слущиваются в просвет канальцев. В местах оголенной базальной мембраны развивается обратная фильтрация мочи. Канальцы обтурируются слущенными клетками и цилиндрами. СКФ падает до самых низких величин. В стадии выздоровления клетки приобретают полярность, происходит их пролиферация и дифференциация, ликвидируется вазоконстрикция, увеличивается СКФ и постепенно восстанавливается диурез. Соответственно динамике морфологических изменений в почках клинически можно выделить стадию олиго-/анурии (длительностью от 7 до 21 суток), полиурическую стадию (длительностью от 7 до 14 суток) и стадию выздоровления, которая может продолжаться в течение 3–12 мес. Однако в практике отмечаются значительные отклонения от указанных сроков. В ряде случаев олиго-/анурия продолжается несколько месяцев, причем в течение всего этого периода пациент может получать лечение интермиттирующим гемодиализом. Когда, казалось бы, надежда на восстановление функции почек потеряна, у больного появляется диурез, он входит в полиурическую стадию, и функция почек восстанавливается до того уровня, когда можно уже не проводить лечение гемодиализом.

Следует также иметь в виду, что не во всех случаях ОПП наблюдается олигурия и далеко не всегда формируется полиурия. Как уже говорилось, в 25–80% случаев (в среднем у 50% больных) с самого начала ОПП протекает по неолигурическому варианту, когда суточный диурез поддерживается в нормальных пределах. Подобное клиническое течение может отмечаться при любом патогенетическом варианте ОПП. При неолигурических формах ОПП остаточная скорость клубочковой фильтрации обычно выше, чем при олиго-/анурических вариантах, что было показано как в клинических (Rahman S.N., Conger J.D., 1994), так и в экспериментальных (Kato A. et al., 1993) исследованиях. По-видимому, эти различия объясняются меньшей степенью выраженности признаков повреждения проксимальных канальцев при неолигурическом варианте по сравнению с олигурическим ОПП, поскольку морфологические признаки гломерулярного повреждения идентичны в двух группах. У пациентов с олиго-/анурией по сравнению с неолигурическими вариантами ОПП выше уровень креатининемии (792 мкмоль/л против 528 мкмоль/л) и они чаще нуждаются в заместительной почечной терапии гемодиализом (84% против 28%) (Anderson R.J. et al., 1977). Больным с олиго-/анурией в большей степени свойственен положительный водный баланс и перегрузка объемом, что является фактором риска в отношении смертности при ОПП. При возникновении осложнений в виде дизэлектролитемии, гиперволемии или метаболического ацидоза при неолигурических вариантах ОПП допустимо консервативное лечение, тогда как при олиго-/анурии обычно начинают диализ. Больные с олиго-/анурией требуют более строгого (ежедневного) контроля за всеми показателями, характеризующими дисфункцию почки. Но все это не означает, что больные с неолигурическими вариантами всегда имеют лучший прогноз для жизни и восстановления функции почек. У тех пациентов с ОПП, кто нуждался в начале гемодиализной терапии, наличие сохранного диуреза ассоцииро-

валось с более высокой смертностью (Liangos O. et al., 2005). По-видимому, в основе данного феномена лежит изначальная уверенность врача в лучшем прогнозе неолигурических вариантов ОПП, что приводит к запоздалому началу ЗПТ. Возможно, именно поэтому некоторые авторы рекомендуют при решении вопроса о начале ЗПП у больных с сохранным диурезом ориентироваться на уровень биомаркеров и, в частности, на концентрацию цистатина С и α_1-микроглобулина в моче (Herget-Rosenthal S. et al., 2004).

Клиническое течение ОПП традиционно связывают с осложнениями, вызванными нарушением выделительной функции почек или обусловленными основным заболеванием (и его осложнениями), приведшим к развитию ОПП.

В недавнем прошлом ОПН рассматривали исключительно в качестве клинического маркера течения основного заболевания. С момента широкого внедрения гемодиализа в практику лечения больных с ОПН среди врачей распространился афоризм: «Больной умирает *не от ОПН, а с ОПН*». Однако после создания классификации RIFLE и разработки концепции острого повреждения почек (AKIN) стало понятно, что в оценке состояния и прогноза больного с ОПП имеет значение не столько уровень нарушения выделительной функции почек, которая, безусловно, может быть компенсирована с помощью современных методов ЗПТ, сколько патогенетическая связь почки с другими органами и системами организма, определяющая формирование системных (полиорганных) осложнений (подробнее см. далее). Перефразируя старый врачебный афоризм, приведенный выше, можно утверждать, что в наши дни «больной умирает *не с ОПП, а от ОПП*». Выдающиеся клиницисты прошлого интуитивно понимали эту роль почки на уровне всего организма. Неслучайно Е.М. Тареев в монографии «Нефриты» писал: «По особенностям мочеобразования можно и должно судить о деятельности как собственно почек, так и отдаленных органов, по существу о согласованной деятельности всего организма». Схематично осложнения ОПП можно подразделить на ренальные (обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния и связанные с метаболической дисфункцией органа — *табл. 3.32*) и на экстраренальные (*табл. 3.33*). Последние включают в себя осложнения основного заболевания, приведшего к развитию ОПП, системные осложнения и осложнения, возникающие в ходе лечения больных с ОПП.

При ОПП в период олиго-/анурии ухудшается экскреция натрия, калия и воды, нарушается гомеостаз дивалентных ионов (фосфор, кальций, магний) и страдает кислотовыделительная функция (метаболический ацидоз). В результате пациент оказывается предрасположенным к возникновению гиперволемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, гипермагнезиемии и метаболического ацидоза.

В полиурическом периоде ОПП, особенно при постобструктивной полиурии, выделение воды может превышать экскрецию электролитов, а поэтому без должного восполнения ее потерь легко возникают признаки дегидратации и гипернатриемии. Полиурическая стадия преимущественно характеризуется повышенной экскрецией с мочой электролитов крови, поэтому может отмечаться гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагнезиемия, гипофосфатемия.

Дизнатриемия при остром повреждении почек. В раннем периоде установившегося ОПП в стадии олиго-/анурии дизнатриемия может быть проявлением ос-

Таблица 3.32

Ренальные осложнения острого повреждения почек

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса: гиперволемия: • отек головного мозга • отек легких • интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ) • СИАГ* дизэлектролитемия
	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния • метаболический ацидоз
	Обусловленные метаболическими нарушениями • белково-энергетическая недостаточность
	Обусловленные азотемией • синдром уремии
Осложнения периода полиурии	♦ гиповолемия ♦ дегидратация ♦ дизэлектролитемия

Примечание: *СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии.

Таблица 3.33

Экстраренальные осложнения острого повреждения почек

	Системные осложнения ОПП	Осложнения, связанные с лечением ОПП
Осложнения основного заболевания, приведшего к развитию ОПП	♦ Синдром системной воспалительной реакции ♦ инфекции (сепсис) ♦ анемия ♦ кровотечения ♦ острый респираторный дисстресс-синдром ♦ энцефалопатия/отек головного мозга ♦ печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная) ♦ сердечная недостаточность	Консервативная терапия: ♦ гиперволемия ♦ дизэлектролитемия ♦ белково-энергетическая недостаточность ♦ недостаточный контроль инфекций
		Заместительная почечная терапия: ♦ дизэлектролитемия ♦ гипокалиемия ♦ гипофосфатемия ♦ дизэквилибриум-синдром

новной патологии, приведшей к развитию ОПП. Так, например, можно наблюдать гипонатриемию у больных со сниженным ЭЦО и относительной гиперволемией, что отмечается при застойной сердечной недостаточности, гепаторенальном (цирроз печени), нефротическом синдромах. В случаях преренального ОПП, обусловленного истинной гиповолемией (кровопотеря, рвота, диарея и др.), из-за повышенной секреции АДГ увеличивается реабсорбция свободной воды в дистальном отделе нефрона, в результате чего снижается концентрация натрия в плазме крови.

При оценке содержания натрия в плазме крови у больного с ОПП необходимо, сначала, исключить варианты ложной гипонатриемии, которые наблюдаются при

выраженной гиперлипидемии и гиперпротеинемии (миеломная болезнь), вследствие увеличения общего объема плазмы крови (за счет липопротеидов и/или протеинов) и уменьшенного содержания воды, в которой диссоциирован натрий.

С точки зрения клинической физиологии, гипо- и гипернатриемия — это всегда увеличение или уменьшение количества воды в организме относительно имеющегося количества натрия. Это обусловлено тем, что в норме регуляция осмоляльности плазмы крови и ее главного детерминанта — натрия — достигается в организме путем изменения перорального поступления и выделения (почками) воды, но не натрия. При ОПП в стадии олиго-/анурии выделение как натрия, так и воды почками нарушено, а в полиурическую стадию может преобладать выделение либо воды, либо электролитов. В условиях измененной физиологической регуляции водного и электролитного обменов при ОПП многое будет зависеть от характера инфузионной терапии (внутривенное введение растворов электролитов) и количества потребляемой воды самим пациентом. Клинически также очень важно учесть величину внепочечных потерь воды через кожу (при гиперпиретических состояниях), с дыханием (искусственная вентиляция легких), потери воды и электролитов через дренажные системы у послеоперационных больных, достигающие иногда значительных объемов после операций по поводу заболеваний органов живота (холецистэктомия, панкреатит, резекция кишечника) и при объемных сосудистых операциях. В олиго-/анурическом периоде ОПП часто возникает гиперволемическая гипонатриемия, характеризующаяся пониженной концентрацией натрия плазмы крови и увеличением объема экстрацеллюлярной жидкости. Причинами подобного патологического состояния являются неконтролируемый (свободный) водный (питьевой) режим пациента, внутривенное введение больших объемов гипоосмолярных растворов — например, 5% раствора декстрозы в качестве основы для введения других препаратов (антибиотиков, вазопрессоров, кардиотоников и др.). Однако наиболее часто гиперволемическая гипонатриемия возникает у послеоперационных пациентов с ОПП, нуждающихся во введении больших объемов жидкости в качестве возмещения дренажных потерь. Клинически гиперволемической (гипоосмотической) гипонатриемии свойственны как признаки, обусловленные гипонатриемией (*табл. 3.34*), так и симптомы, связанные с гиперволемией (*табл. 3.35*).

В стадии восстановления диуреза при ОПП может преобладать потеря воды, которая восполняется кристаллоидными растворами или с помощью сеансов гемодиализа с высоким содержанием натрия в диализирующем растворе с целью стабилизации гемодинамики, что часто приводит к гипернатриемии. Гипернатриемия в полиурической стадии ОПП отмечается также у тех пациентов, которые не могут самостоятельно пить воду. Подобная ситуация может наблюдаться при проведении пациенту искусственной вентиляции легких (больной не может пить самостоятельно) и осуществлении парентерального питания гиперосмолярными смесями (нагрузка натрием). Гипернатриемии всегда сопутствует дегидратация (гипертоническая или гиперосмолярная гиповолемия) (*табл. 3.36*).

Клинические симптомы гипо- и гипернатриемии первично обусловлены поражением центральной нервной системы (головного мозга). Степень их выраженности зависит не только от уровня снижения или повышения содержания натрия в сыворотке крови, но в значительной мере определяется быстротой, с которой дизнатриемия формируется, а также сопутствующими изменениями объема крови

Таблица 3.34

Клинические симптомы гипонатриемии

Гипонатриемия	
Острая < 48 ч	*Хроническая > 48 ч**
Натрий крови 125–130 ммоль/л • тошнота (наиболее ранний симптом) • недомогание, слабость (наиболее ранний симптом) Натрий крови 115–120 ммоль/л • головная боль • некардиогенный отек легких (редко) • сомноленция • ступор • судорожные припадки • кома • остановка дыхания	• усталость (слабость), утомляемость • головокружение • тошнота • нарушение походки • нарушение памяти и ориентировки во времени и пространстве • сонливость • спутанность сознания • мышечные подергивания (судороги)

Примечание: * — судорожные припадки и кома не типичны для хронической гипонатриемии.

Таблица 3.35

Клинические симптомы гиперволемии

Степени гиперволемии	Клинические проявления
Легкая	Увеличение массы тела на 2%
Средняя (умеренная)	Увеличение массы тела на 5%
Тяжелая	Увеличение массы тела на 8% и более • периферические отеки • одышка, ортопноэ • кашель • набухание шейных вен • увеличение венозного (югулярного) давления • мелкопузырчатые влажные хрипы в нижних отделах легких • облаковидные инфильтраты с двух сторон на рентгенограммах легких

(Yeates K.E. et al., 2004). Гипонатриемия сопровождается гипоосмоляльностью крови, что обусловливает движение воды из внеклеточного пространства внутрь клеток головного мозга.

В экспериментальных исследованиях доказано, что проникновение воды внутрь клеток осуществляется по водным каналам — аквапоринам 4-го типа. Клетки головного мозга обладают достаточно эффективными механизмами адаптации, направленными на предупреждение возникновения отека клетки. Механизмы адаптации заключаются в снижении осмоляльности внутриклеточной среды за счет выведения из клетки ионов калия и, главным образом, вновь синтезируемых органических ионов в виде аминокислот (глютамат, таурин) и углеводов (миоинозитол) (Strange K., 1992; Goh K.P., 2004; Urso C. et al., 2012). Вновь синтезируемые органические вещества, покидающие клетку и тем самым снижающие осмоляльность внутренней среды, носят название осмолитов. Среди всех осмотически активных веществ,

Таблица 3.36

Клинические симптомы гипернатриемии и дегидратации (гипертонической или гиперосмолярной гиповолемии) при остром повреждении почек

Группы симптомов	Конкретные симптомы
Общие симптомы	♦ жажда ♦ необъяснимое, внезапное уменьшение диуреза в полиурическую стадию ОПП
Симптомы со стороны ЦНС	♦ головная боль ♦ возбуждение и беспокойство ♦ снижение рефлексов ♦ судорожные припадки ♦ кома
Симптомы внутриклеточной дегидратации	♦ сухость кожи и слизистых ♦ снижение тургора п/ж клетчатки ♦ сухой морщинистый язык ♦ снижение саливации и лакримации
Симптомы внеклеточной дегидратации и гиповолемии	♦ тахикардия ♦ нитевидный пульс ♦ снижение АД (ортостатическая гипотония)
Лабораторные симптомы	♦ натрий плазмы крови > 145 ммоль/л ♦ увеличение осмоляльности плазмы ♦ увеличение гематокрита

покидающих цереброциты в условиях гипоосмоляльности внешней среды, осмолиты составляют более 30% (Verbalis J.G., Gullans S.R., 1991). Истощение запасов осмолитов происходит в течение 24 ч, а для синтеза новых субстанций требуется от двух до трех дней. Данный факт объясняет лучшую переносимость хронической гипонатриемии, чем острой, и разную степень выраженности клинической симптоматики при этих двух патологических состояниях (см. табл. 3.38).

В ходе ликвидации гипонатриемии происходит обратный (значительно менее эффективный) процесс поступления внутрь клеток осмолитов и других ионов (калия, водорода). Отсюда следует другой важный клинический вывод о том, что *острая гипонатриемия, возникшая в течение нескольких часов, может быть корригирована в неотложном режиме, а хроническая гипонатриемия требует коррекции в течение продолжительного периода.* В противном случае возникает осложнение, которое носит название осмотического демиелинизирующего синдрома (*osmotic demyelination syndrome*). Ранее данное состояние называли центральным понтиновым миелинолизом, однако потом было доказано, что процесс демиелинизации носит более диффузный и распространенный характер. Чаще всего осмотический демиелинизирующий синдром отмечается при быстрой коррекции уровня натрия сыворотки крови у пациентов с выраженной гипонатриемией (≤ 120 ммоль/л), существующей в течение нескольких дней (Verbalis J.G. et al., 2007). Конкретные механизмы демиелинизации не установлены. Полагают, что при быстром восстановлении осмоляльности внеклеточной среды происходит сморщивание эндотелиоцитов, астроцитов, олигодендроцитов. В результате повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для комплемента и цитотоксических субстанций, внутри клеток увеличивается концентрация катионов, что активизирует процесс

апоптоза астроцитов. Активация олигодендроцитов приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Говоря о диагностике данного осложнения, важно подчеркнуть, что клинические симптомы осмотического демиелинизирующего синдрома развиваются через несколько дней (обычно через 2–6 дней) от момента быстрого восстановления сниженной концентрации натрия в сыворотке крови до нормального уровня, что нередко ставит в тупик даже опытного врача (Sterns R.H. et al., 2010). Симптомы носят необратимый характер и представлены дизартрией, дисфагией, спутанностью сознания и дезориентацией, пара- и квадрипарезами, в тяжелых случаях развивается кома (Moritz M.L., Ayns J.C., 2003). Основной мерой профилактики данного осложнения является восстановление нормальной концентрации натрия в сыворотке крови при хронической гипонатриемии со скоростью не выше 10 ммоль/л в сутки (Verbalis J.G. et al., 2007).

Острая гипернатриемия обусловливает быстрое уменьшение объема головного мозга, что сопровождается разрывом церебральных вен и развитием внутримозговых и субарахноидальных кровотечений (Furukawa S. et al., 2011). В менее тяжелых случаях отмечается появление симптомов, сходных с острым демиелинизирующим синдромом, возникающим при быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Симптомы острой гипернатриемии развиваются при повышении концентрации натрия сыворотки крови до 158 ммоль/л. При этом гипернатриемия, достигающая уровня 180 ммоль/л, ассоциируется с высокой смертностью (Moder K.G., Hurley D.L., 1990). При хронической гипернатриемии подобные значения концентрации натрия в сыворотке крови не приводят к летальным осложнениям за счет внутриклеточных компенсаторных механизмов. Предполагают, что гиперосмоляльность внеклеточной среды, вызывая изменение объема клетки, воздействует на цитоскелет, что приводит к активации специфической протеинкиназы, которая в свою очередь путем фосфорилирования активирует синтез транспортеров наружной клеточной мембраны, обеспечивающих поступление внутрь клетки органических осмолитов, повышающих внутриклеточное осмотическое давление и предупреждающих их сморщивание. В процессе компенсаторного повышения осмоляльности внутриклеточной среды цереброцитов принимают участие также и другие ионы (калий, натрий), но на осмолиты приходится до 35% всех осмотически активных субстанций (Lee J.H. et al., 1994). В связи с особенностями адаптации клеток головного мозга к хронической гипернатриемии ее коррекцию также следует осуществлять как можно медленнее и постепенно с целью предупреждения возможного возникновения отека головного мозга. Данное обстоятельство чрезвычайно важно для больных с ОПП, у которых может возникать подобное осложнение, поскольку *применение гемодиализа в этом случае (в отличие от гиперкалиемии) с целью наиболее эффективной и быстрой коррекции гипернатриемии противопоказано.* Темп снижения концентрации натрия в сыворотке крови с помощью применения гипоосмоляльных растворов (5% декстроза, 0,45% раствора хлорида натрия) и увеличения объема потребляемой питьевой воды не должен превышать 10 ммоль/л в сутки (Fang C. et al., 2010).

Дизволемия при остром повреждении почек. Нарушение экскреции воды и натрия в олиго-/анурическом периоде ОПП предрасполагает к развитию гиперволемии. Однако следует учесть, что непосредственной причиной ее развития является неконтролируемое потребление жидкости больным или внутривенное введение растворов, причем последняя причина играет ведущую роль.

Внутривенная инфузионная терапия является основополагающей в лечении пациентов с ОПП, особенно находящихся в ОРИТ. Особую категорию составляют послеоперационные больные, которым показано внутривенное введение больших объемов жидкостей по основному заболеванию (например, при наличии дренажей после операций на органах брюшной полости). Основные принципы и патогенетическое обоснование инфузионной терапии при ОПП были заложены более полувека назад и с тех пор практически не менялись. Инфузии жидкостей направлены на увеличение преднагрузки, активацию за счет нее сердечного выброса и поддержание тем самым удовлетворительных показателей гемодинамики и уровня перфузии почек с целью увеличения объема СКФ. Однако поставленная цель терапии очень часто оказывается нереализованной из-за невозможности предусмотреть и учесть заранее множество факторов, ограничивающих позитивный эффект внутривенных инфузий жидкостей. Среди подобных факторов следует указать на миокардиальный комплаенс и сократимость мышцы сердца, емкость венозного русла, уровень сохранности механизмов регуляции общего сосудистого сопротивления, сосудистую проницаемость капиллярного русла, характер сопутствующей фармакотерапии, особенности предшествующей почечной патологии и многие другие. Примерно треть всех пациентов, находящихся в ОРИТ, получают инфузионную терапию, причем негласной тактикой считается ведение пациента в состоянии положительного водного баланса, что особенно характерно для послеоперационных больных. Однако либеральный режим в применении кристаллоидов ассоциируется с увеличением креатининемии и повышением потребности в ЗПТ (Yunos N.M. et al., 2012), что особенно актуально для послеоперационных больных (Shaw A.D. et al., 2012). Положительный водный баланс любой степени выраженности сопровождается увеличением относительного риска смерти больных с ОПП, причем летальность возрастает в 1,6 раза на каждый литр прибавки в весе (Grams M.E. et al., 2011). Особую осторожность следует соблюдать в отношении коллоидов и, в частности, растворов на основе крахмала, применение которых у больных с сепсисом приводит к увеличению риска смерти и повышает потребность в применении гемодиализа (Perner A. et al., 2012; Gattas D.J. et al., 2013).

Расширенный жидкостный режим в общей схеме лечения больных с ОПП является основной причиной развития изотонической гиперволемии, имеющей существенные клинические последствия (*рис. 3.14*).

В частности, изотоническая гиперволемия является фактором риска развития синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) (Malbrain M.L. et al., 2006). Увеличение давления внутри брюшной полости приводит к нарастанию венозного давления, снижению перфузионного давления в почке и к повышению давления внутри капсулы Шумлянского—Боумена. СИАГ особенно свойственен послеоперационным больным, у которых прибавка в весе за время пребывания в ОРИТ в среднем составляет 3–6 кг, что определяет повышенный риск развития у них ОПП *de novo* (Dalfino L. et al., 2008; Vidal M.G. et al., 2008).

Изотоническая гиперволемия является причиной интерстициального накопления жидкости. Помимо таких очевидных клинических последствий, как периферические отеки и некардиогенный отек легких, возникает интерстициальный отек паренхимы инкапсулированных органов (печень и почки). Наличие капсулы препятствует увеличению в объеме паренхиматозного органа, в результате чего оказы-

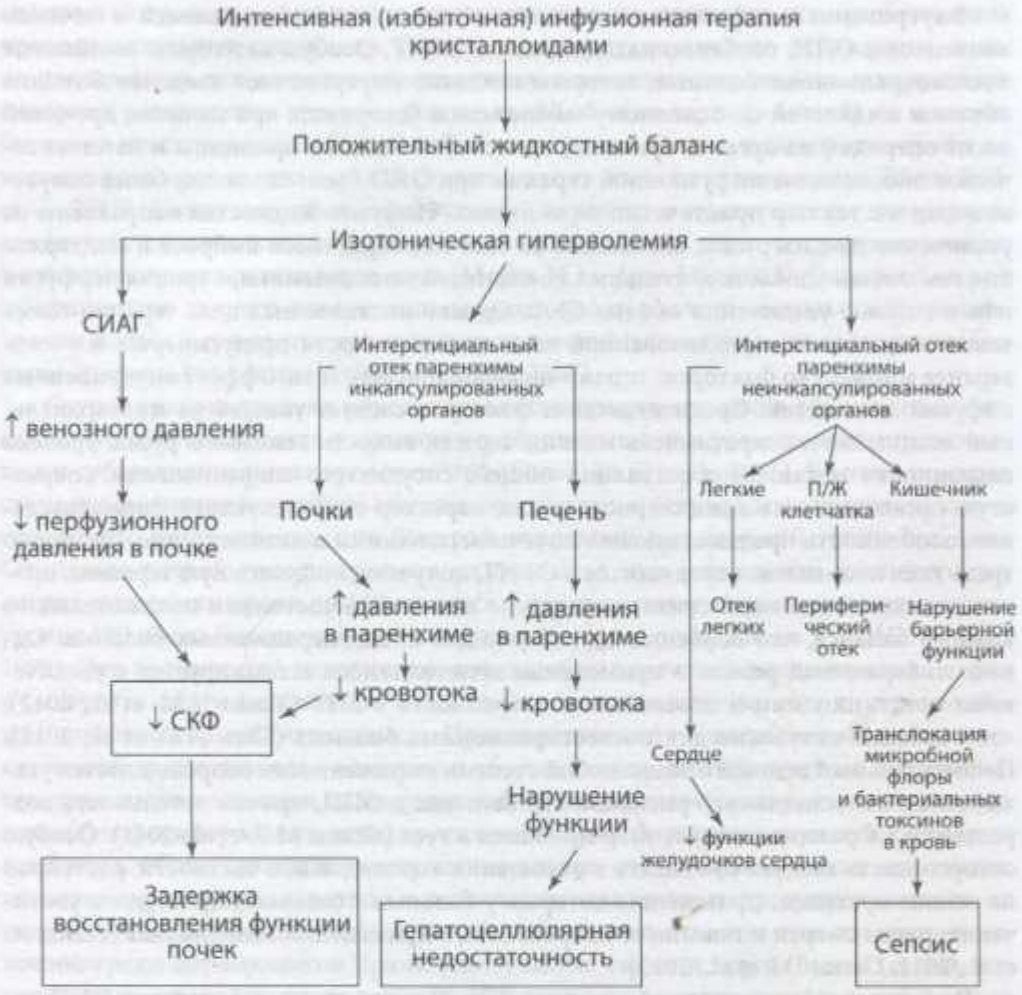


Рис. 3.14. Осложнения изотонической гиперволемии при остром повреждении почек в периоде олиго-/анурии

вается скомпроментированным внутриорганный объем кровотока. В итоге снижается СКФ и нарушается функция печеночных клеток.

Вероятнее всего интерстициальный отек паренхимы почек определяет корреляцию между положительным водным балансом и задержкой восстановления функции почек при ОПП (Bouchard J. et al., 2009). Миокардиальный отек ухудшает функцию желудочков сердца, снижает доставку кислорода к кардиомиоцитам и замедляет проводимость. Инфекционные осложнения, включая сепсис, являются одними из главных при ОПП. Вопреки укоренившемуся среди клиницистов мнению сосудистый центральный катетер как входные ворота для инфекции при ОПП не играет основную роль (Mehta R.L. et al., 2011). Ведущим механизмом проникновения инфекции в организм является снижение барьерной функции кишечника вследствие интерстициального отека его стенки, что приводит к поступлению (транслокации) кишечной микрофлоры и бактериальных эндотоксинов в кровь (см. рис. 3.14)

(MacFie J. et al., 1999; Gatt M. et al., 2007; Brusselaers N. et al., 2010; Mehta R.L. et al., 2011). Таким образом гиперволемия у пациентов с ОПП, особенно ятрогенного происхождения, создает повышенный риск для неблагоприятных исходов, поэтому в ходе ведения пациентов необходимо стремиться к поддержанию нейтрального или даже отрицательного водного баланса. Поскольку консервативные пути реализации подобного терапевтического подхода не всегда эффективны, вопрос о заместительной почечной терапии должен ставиться своевременно, *задолго до возникновения абсолютных показаний*, особенно у пациентов с олигурией, нуждающихся во введении больших объемов жидкости по основному заболеванию (послеоперационные пациенты, больные с сепсисом). С учетом вышесказанного оптимальными методами ЗПТ будут сеансы продолжительного (длительного) веновенозного гемодиализа или гемодиафильтрации.

В полиурическую стадию ОПП, как результат экскреции большого количества гипотоничной мочи в сочетании с неадекватным восполнением потерь жидкости и электролитов может возникать дегидратация и гиповолемия. Особенно быстро дегидратация и гиповолемия возникают у больных с постобструкционной полиурией. Это объясняется стремительным увеличением диуреза после ликвидации обструкции (в отдельных случаях до 10 л в первые часы наблюдения). Подобное состояние без должного за ним контроля представляет собой реальную угрозу развития преренального ОПП. Основными мерами профилактики данных осложнений является тщательный контроль клинического состояния пациента (симптомы внутри- и внеклеточной дегидратации, симптомы гиповолемии) и ежедневный (а при необходимости многократный) контроль электролитов крови. Однако является заблуждением мнение о том, что больному необходимо восполнять жидкость в режиме «миллилитр жидкости за миллилитр мочи», поскольку постобструктивная полиурия развивается не только в силу снижения концентрационной способности канальцев, но и вследствие выделения избытка жидкости, накопившейся в организме в период олиго-/анурии.

В полиурической стадии ОТН диурез обычно не достигает значительных количеств, за исключением тех случаев, когда больному проводят интенсивную инфузионную терапию. Однако поддержание высокого темпа диуреза (более 2,5 л/сут) за счет внутривенной инфузии растворов (более 75 мл/ч) не способно повлиять на ход репаративных процессов в почке и не должно применяться в большинстве случаев ОТН.

Дизкалиемия при остром повреждении почек. Калий — это главный внутриклеточный ион, его концентрация в цитозоле достигает 140 ммоль/л, тогда как содержание в плазме крови не превышает в норме 4–5 ммоль/л. Главными причинами гиперкалиемии являются высвобождение калия из клеток либо снижение его экскреции с мочой. Оба этих фактора могут комбинироваться в случаях ОПП, обусловленных рабдомиолизом (краш-синдром) или синдромом лизиса опухолевых клеток (например, при химиотерапии гемобластом). Дополнительной причиной, способствующей выходу калия из клеток в кровь, является метаболический ацидоз, который часто формируется при ОПП. В этом случае поступление ионов водорода внутрь клетки с последующим их забуферированием приводит к падению электрического потенциала, что представляет собой движущую силу для выхода из клетки эквивалентных количеств катиона калия, в результате чего электропотенциал клетки

восстанавливается. Определенную роль может играть инсулинорезистентность, часто формирующаяся при ОПП (Basi S. et al., 2005), поскольку в норме инсулин активирует Na^+-K^+-АТФазу соматических клеток, обеспечивая тем самым поступление калия внутрь клеток, и интенсифицирует деятельность Na^+-K^+-АТФазы главных клеток собирательных трубочек, стимулируя экскрецию калия в этом отделе нефрона. Полагают также, что некоторые неидентифицированные уремические токсины могут понижать активность Na^+-K^+-АТФазы мышечных клеток (Allon M., 1995) (*рис. 3.15*).

Однако ведущая причина гиперкалиемии при ОПП — нарушение экскреции калия почкой. Почки удаляют (экскретируют) калий из организма путем его секреции, осуществляемой в главных клетках связующих сегментов дистальных канальцев и собирательных трубочек. Уровень реабсорбции калия в вышележащих отделах нефрона не оказывает в норме существенного влияния на выделение калия из организма, поскольку в проксимальных канальцах калий реабсорбируется пассивно по электрохимическому градиенту методом диффузии преимущественно парацеллюлярно, а удельный вес Na^+-K^+-2Cl-котранспортера толстой, восходящей части петли Генле незначителен. Движущая сила для секреции калия из цитозоля клеток собирательных трубочек через калиевые каналы (ROMK) в просвет канальца — увеличение электронегативности наружной клеточной мембраны вследствие входа внутрь клетки (реабсорбции) ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы наружной клеточной мембраны (отрицательно заряженные ионы при этом скапливаются на мочевой стороне наружной клеточной мембраны, увеличивая ее электронегативность) (*рис. 3.16*).



Рис. 3.15. Патогенез гиперкалиемии при остром повреждении почек:
* — Na^+-K^+-АТФ — натрий-калиевая АТФаза (объяснение в тексте);
** — СЛОК — синдром лизиса опухолевых клеток

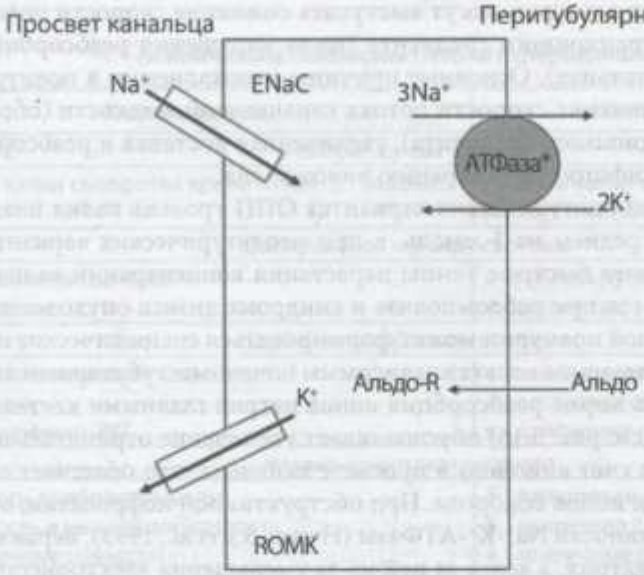


Рис. 3.16. Механизмы секреции калия в главных клетках собирательных трубок:
ENaC — эпителиальные каналы натрия; ROMK (Renal Outer Medullar K⁺-канал) — канал калия;
* — Na⁺-K⁺-АТФаза; Альдо-R-цитозольный минералокортикоидный рецептор (рецептор альдостерона)

Таким образом, уровень секреции калия зависит от величины реабсорбции иона натрия в клетках этого отдела нефрона. На уровень секреции калия оказывают также влияние концентрационный градиент иона (разница концентраций калия по наружной и внутренней апикальной мембране клетки) и скорость потока внутриканальцевой жидкости (мочи). В норме концентрационный градиент очень высок вследствие того, что практически все ионы калия реабсорбируются в проксимальных канальцах и концентрация калия во внутриканальцевой жидкости, достигающей дистального отдела нефрона, не превышает 1 ммоль/л. Na⁺-K⁺-АТФаза базолатеральной мембраны выкачивает натрий из эпителиоцита собирательной трубочки, обеспечивая тем самым условия для пополнения внутриклеточного пула калия путем поступления этого иона из крови перитубулярных капилляров внутрь клетки. Альдостерон после связывания с цитозольным минералкортикоидным рецептором интенсифицирует реабсорбцию натрия путем увеличения количества эпителиальных натриевых каналов и тем самым увеличивает секрецию калия. Одновременно он активирует Na⁺-K⁺-АТФазу (см. рис. 3.16).

При различных патогенетических вариантах ОПП в происхождении гиперкалиемии в период олигурии оказываются задействованными разные механизмы. Так, в случае преренального ОПП снижение ЭЦО обусловливает увеличение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, вследствие чего концентрация этого иона снижается во внутриканальцевой жидкости дистального отдела нефрона, что приводит к снижению реабсорбции натрия и к падению секреции калия. Этому состоянию сопутствует активация РАС, которая сопровождается увеличением синтеза альдостерона, однако недостаток первичного субстрата (натрия) сдерживает действие данного гормона (в отношении калия). При других патогенетических вариантах ОПП (острый тубулярный некроз, гломерулярное ОПП и др.) причинами ги-

перкалиемии в период олигурии могут выступать снижение скорости потока мочи, уменьшение концентрационного градиента (из-за нарушения реабсорбции калия в проксимальных канальцах). Основные причины гипокалиемии в полиурическом периоде ОПП — увеличение скорости потока канальцевой жидкости (обеспечение высокого концентрационного градиента), увеличенная доставка и реабсорбция натрия, которые интенсифицируют секрецию ионов калия.

Считается, что при олигурических вариантах ОПП уровень калия плазмы крови увеличивается в среднем на 1 ммоль, а при неолигурических вариантах — на 0,5 ммоль в сутки. Более быстрые темпы нарастания концентрации калия в сыворотке крови отмечаются при рабдомиолизе и синдроме лизиса опухолевых клеток. При постобструктивной полиурии может формироваться специфическое патологическое состояние, называемое вольтажзависимым почечным тубулярным ацидозом. Как уже говорилось, в норме реабсорбция ионов натрия главными клетками собирательных трубочек (см. рис. 3.16) обусловливает увеличение отрицательного электрического заряда (за счет анионов) в просвете канальца, что облегчает секрецию как ионов калия, так и ионов водорода. При обструктивной нефропатии, очевидно, за счет снижения активности Na^+-K^+-АТФазы (Hwang S.J. et al., 1993), первично нарушается реабсорбция натрия, а вслед за ней из-за уменьшения электронегативности просвета канальца снижается секреция ионов калия и водорода и формируется гиперкалиемический дистальный почечный канальцевый ацидоз, называемый также вольтажзависимым тубулярным ацидозом (Battle D.C. et al., 1981). Гипокалиемия часто отмечается при неолигурических вариантах острого повреждения почек, обусловленного поражением толстого отдела восходящей части петли Генле при воздействии аминогликозидов, цисплатины или амфотерицина В.

Клинические симптомы гипо- и гиперкалиемии объясняются тем, что внутриклеточный ион калия является главным детерминантом потенциала покоя мышечных и нервных клеток, величина которого определяет степень их возбудимости, то есть порог, необходимый для возникновения потенциала действия при воздействии раздражителя. Вследствие этого такие симптомы, как мышечная слабость, нарушения ритма и проводимости сердца, при гипер- и гипокалиемии могут быть сходными (*табл. 3.37*). Степень выраженности отдельных клинических симптомов зависит не только от уровня калия в сыворотке крови, но и от быстроты развития дискалиемии.

Клинические симптомы гиперкалиемии. Если при хронической гиперкалиемии клинические симптомы развиваются обычно при уровне калия в сыворотке крови ≥ 7 ммоль/л, то при острой гиперкалиемии, которую чаще всего приходится наблюдать в олигурическом периоде ОПП, клиническая симптоматика может отмечаться и при более низких значениях калия сыворотки крови. Наличие клинических симптомов, как правило, сочетается с соответствующими изменениями на ЭКГ. Наиболее характерны симптомы со стороны периферической мускулатуры и сердечно-сосудистой системы. Гиперкалиемия — причина развития мышечной слабости, которая, начинаясь с нижних конечностей, захватывает туловище, затем верхние конечности. В тяжелых случаях развивается восходящий вторичный гиперкалиемический паралич, который может осложняться параличом диафрагмы с развитием острой дыхательной недостаточности. При олигурическом ОПП гиперкалиемический генез подобного осложнения очевиден, однако в сомнительных случаях (неолигурические варианты) возникает необходимость дифференциальной

Таблица 3.37

Клинические симптомы гипо- и гиперкалиемии

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Лабораторные данные	
Уровень калия сыворотки крови менее 3,5 ммоль/л	Уровень калия сыворотки крови более 5,0 ммоль/л
Центральная нервная система	
• спутанность сознания • депрессия	• головокружение • депрессия
Сердечно-сосудистая система	
• ортостатическая гипотензия • аритмии • изменения на ЭКГ	• тяжелые аритмии • остановка сердца • изменения на ЭКГ
Нервно-мышечная система	
• вялость, дряблость мышц • слабость и мышечная усталость • мышечные судороги • парестезии • вялый паралич	• парестезии • мышечная слабость • мышечные судороги • восходящий паралич
Желудочно-кишечный тракт	
• анорексия • тошнота, рвота • запоры • динамическая кишечная непроходимость	• тошнота, рвота • диарея • кишечные колики

диагностики с первичной (наследственной) патологией в виде гиперкалиемического периодического паралича (мутация гена вольтажзависимых натриевых каналов скелетной мускулатуры), возникающего при пищевых нагрузках калием или после физической нагрузки. Наиболее опасны сердечно-сосудистые осложнения гиперкалиемии. Она приводит к деполяризации кардиомиоцита, снижая потенциал покоя с –90 mV до –80 mV. В результате порог, необходимый для возникновения потенциала действия, уменьшается, и кардиомиоциты постоянно находятся в стадии повышенной возбудимости. Наиболее типичные ЭКГ-признаки гиперкалиемии изображены на *рис. 3.17* и перечислены в *табл. 3.38*.

Следует помнить, что ЭКГ-изменения обычно плохо коррелируют с уровнем калия сыворотки крови, но при остром развитии гиперкалиемии, особенно в сочетании с гипокальциемией, ацидозом и/или гипонатриемией, ЭКГ-признаки гиперкалиемии достаточно четко связаны с уровнем калия в плазме крови, что нередко отмечается при ОПП. В ряде случаев, характеризующихся высокой концентрацией калия в сыворотке крови (> 7,0 ммоль/л), изменения на ЭКГ принимают вид, напоминающий синдром Brugada I типа (псевдоблокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с подъемом сегмента $S–T \geq 2$ мм в форме «односкатной крыши» с переходом в отрицательный зубец *T*). Нарушение проводимости при гиперкалиемии могут быть представлены блокадами ножек пучка Гиса, атриовентрикулярным блоком. Нарушения ритма отмечаются в виде синусовой брадикардии, «ареста синусового узла». Опасны для жизни желудочковые аритмии в виде желудочковой тахикардии,

Таблица 3.38

Электрокардиографические признаки гиперкалиемии

Уровень калия в сыворотке крови	Описание изменений на ЭКГ
5,5–6,5 ммоль/л	• Укорочение интервала *PR* • высокая «пикообразная» волна *T* на узком основании, регистрируемая более отчетливо в грудных отведениях
6,5–8,0 ммоль/л	• Высокая «пикообразная» волна *T* • удлинение интервала *PR* • нарушение АВ-проводимости вплоть до полной АВ-блокады • уменьшение амплитуды волны *P* • расширение комплекса *QRS* (от исходного)
Более 8,0 ммоль/л	• Отсутствие волны *P* • прогрессирующее уширение *QRS* (может быть по типу полной блокады ЛНПГ, ПНПГ) с расширением зубца *T* и постепенным исчезновением сегмента *ST* • смещение *ST* выше изолинии любой формы • нарушения ритма: желудочковые экстрасистолии, выскальзывающие желудочковые комплексы, желудочковая тахикардия, мерцание и трепетание желудочков, асистолия

Примечание: ЛНПГ и ПНПГ — левая и правая точки пучка Гиса соответственно



Рис. 3.17. Наиболее типичные изменения электрокардиограммы при гипо- и гиперкалиемии (схема)

фибрилляции, идиовентрикулярного ритма и асистолии (Mattu A. et al., 2000). Следует иметь в виду, что гиперкалиемия потенцирует блокирующий эффект лидокаина на натриевые каналы кардиомиоцитов, поэтому его применение с целью купирования желудочковой тахикардии может привести к фибрилляции и асистолии желудочков. Гипекалиемия может усугубить имеющий метаболический ацидоз при ОПП.

Клинические симптомы гипокалиемии. Клинические симптомы гипокалиемии обычно развиваются при уровне калия в сыворотке крови ниже 3,0 ммоль/л (см. табл. 3.37). Гипокалиемия вызывает гиперполяризацию клеток скелетной мускулатуры и нарушение их сократимости. Мышечные симптомы развиваются при остром снижении калия сыворотки крови менее 2,5 ммоль/л. Появляются мышечная слабость, а в тяжелых случаях — паралич. Клинически мышечные симптомы аналогичны тем, которые развиваются при гиперкалиемии. Поражение мышц при гипокалиемии сопровождается повышением активности креатининкиназы и может приводить к рабдомиолизу и миоглобинурии. Причина рабдомиолиза — ишемия, поскольку в норме высвобождающийся из мышечных клеток калий во время физической нагрузки приводит к вазодилатации, которая отсутствует при гипокалиемии. В связи с этим провоцирующим фактором развития рабдомиолиза при гипокалиемии является физическая нагрузка. Электрокардиографические данные при гипокалиемии представлены широким и уплощенным зубцом *T*, появлением (или усилением) зубца *U*, депрессией сегмента *ST* и удлинением интервала *QT* (см. рис. 3.17).

Дисфосфатемия при остром повреждении почек. О гиперфосфатемии у взрослого человека принято говорить при уровне фосфора сыворотки крови более 1,45 ммоль/л. У детей (в стадии активного роста) уровень фосфатов всегда выше. Гиперфосфатемия принципиально может быть обусловлена избыточным поступлением фосфатов в организм, перераспределением фосфатов из внутриклеточного во внеклеточное пространство и нарушением экскреции фосфатов с мочой (*табл. 3.39*).

Парентеральное питание, необходимость подготовки кишечника фосфатсодержащими препаратами с целью проведения фиброколоноскопии могут иметь значение в развитии гиперфосфатемии у тяжелых пациентов, в том числе при ОПП. Метаболический ацидоз (лактатацидоз, кетоацидоз) сопровождается снижением процессов гликолиза в клетках, в результате чего уменьшается потребление ими фосфатов из экстрацеллюлярного пространства. В случаях гиповолемического преренального ОПП развитие лактатацидоза приводит к нарушению процессов регенерации АТФ (потребление фосфатов клетками уменьшается), а ишемия активирует процессы апоптоза и выход фосфатов из внутриклеточного в экстрацеллюлярное пространство. Сходные биохимические процессы инициируются в организме больного при гиперкатаболизме, нередко развивающемся при тяжелом течении ОПП. Особенно выраженная гиперфосфатемия наблюдается в случаях ОПП, обусловленного патологическими процессами с разрушением клеток, поскольку основной пул фосфатов (за исключением костной ткани) приходится на внутриклеточный. По этой причине гиперфосфатемию отмечают при синдроме лизиса опухолевых клеток, вызванного химио- или радиотерапией, при рабдомиолизе. При ОПП вследствие острого и значительного падения СКФ (20–25 мл/мин) уменьшается фильтрация фосфатов в клубочке и происходит их аккумуляция в организме.

В настоящее время показано, что при ОПП, также как и при ХБП, в регуляцию фосфорно-кальциевого обмена вовлечены и другие факторы. В частности, при

Таблица 3.39

Причины гиперфосфатемии

Механизм гиперфосфатемии	Причины гиперфосфатемии
Увеличение поступления фосфатов в организм	♦ Исключительно парентеральное питание у тяжелых больных* ♦ слабительные и клизмы с фосфатсодержащими препаратами**
Перераспределение фосфатов из внутриклеточного во внеклеточное пространство	♦ Лактатацидоз* ♦ диабетический кетоацидоз* ♦ гиперкатаболизм ♦ рабдомиолиз* ♦ синдром лизиса опухолевых клеток* ♦ травма* ♦ тепловой шок***
Нарушение экскреции фосфатов с мочой	♦ ОПП ♦ ТПН ♦ гипопаратиреодизм наследственный или приобретенный (одновременно с гипокальциемией) ♦ псевдоопухолевый кальциноз ♦ акромегалия

Примечание: * — причины актуальны для ОПП; ** — у больных с ОПП, которым проводится подготовка кишечника для проведения фиброколоноскопии; *** — в случае сочетания с дегидратацией и развитием преренального (гиповолемического) ОПП.

ОПП отмечено повышение уровня фосфатурического фактора — фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23), который обратно коррелирует с уровнями 25-гидрокси- и 1,25-дигидроксивитамином D, но связан прямой зависимостью с уровнем паратгормона (Leaf D.E. et al., 2012). Известно, что ФРФ-23 ингибирует 25-гидроксивитамин D_3-1α-гидроксилазу и тем самым уменьшает продукцию 1,25-дигидроксивитамина D_3, чему способствует его активирующее влияние на 25-гидроксивитамин D_3-24 гидроксилазу-энзим, который осуществляет один из этапов катаболизма 1,25-дигидроксивитамина D_3. Наиболее значимые изменения уровня регуляторов фосфорно-кальциевого обмена отмечаются в случаях ОПП, обусловленных рабдомиолизом, что, по-видимому, объясняется выраженной гиперфосфатемией с последующим развитием гипокальциемии и вовлечением в процесс регуляции паратиреоидного гормона. Однако включение регуляторных механизмов в виде увеличения продукции ФРФ-23 или секреции ПТГ, сопровождаемых снижением активности (и экспресии) натрийзависимого котранспортера фосфатов 2-го типа в клетках проксимальных канальцев оказываются неэффективными при ОПП. Более того, снижение уровня 25(OH)D ассоциируется с более тяжелым течением и высоким риском смерти при ОПП у больных с сепсисом (Leaf D.E. et al., 2013). Клинические симптомы гиперфосфатемии обусловлены сопутствующей гипокальциемией, вызванной падением уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости (связывание кальция фосфатами и отложение его в мягких тканях) (см. далее).

Гипофосфатемию диагностируют в случаях снижения уровня фосфатов сыворотки крови ниже 0,8 ммоль/л у взрослых и ниже 1,3 ммоль/л у детей. Принципиально гипофосфатемия может быть следствием уменьшения кишечной абсорбции

Таблица 3.40

Причины гипофосфатемии

Механизмы гипофосфатемии	Причины гипофосфатемии
Нарушение абсорбции в кишечнике	♦ Прием глюкокортикоидов* ♦ гипотиреоидизм ♦ высокое содержание магния в диете ♦ антациды* ♦ диарея* ♦ дефицит витамина Д* ♦ хронический алкоголизм*
Перераспределение из внеклеточного во внутриклеточное пространство	♦ Респираторный алкалоз ♦ возобновление питания у больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью (или выход из голодания)* ♦ применение внутривенных растворов глюкозы (и других сахаров), глюкозо-инсулиновой смеси* ♦ увеличение внутриклеточного метаболизма (андрогены и кортикостероиды, злокачественные опухоли, выход из гипотермии)* ♦ «синдром голодной кости»
Увеличение почечных потерь	♦ Теофиллин, петлевые диуретики*, бикарбонат, кортикостероиды ♦ гиперпаратиреоидизм* ♦ диабетический кетоацидоз* ♦ увеличение продукции ФРФ-23* ♦ наследственные и приобретенные дефекты тубулярного транспорта фосфатов

Примечание: * — причины, которые могут иметь место при ОПП.

фосфатов, перераспределения фосфора из внеклеточного во внутриклеточное пространство или увеличения почечных потерь фосфатов (*табл. 3.40*).

Дадим пояснение некоторым из причин, перечисленных в табл. 3.40, которые могут быть актуальны для больных с ОПП. Гипофосфатемия, обусловленная перераспределением фосфора из внеклеточного во внутриклеточное пространство, прежде всего отмечается при респираторном алкалозе и при возобновлении питания (в том числе парентерального у больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью). При респираторном алкалозе снижение фосфата в крови достигает значительно больших значений, чем при метаболическом алкалозе, и вызвано тем, что внутриклеточное снижение CO_2 приводит к повышению pH внутри клеток, что стимулирует энзим фосфофруктокиназу, запускающий процесс гликолиза. Интенсификация начальных реакций гликолиза, заключающихся в фосфорилировании сахаров, приводит к увеличению потребления фосфора, а следовательно, способствует его поступлению из внеклеточного во внутриклеточное пространство. Описанный механизм гипофосфатемии, по-видимому, присутствует при всех тяжелых соматических состояниях, в том числе при ОПП, для которых свойственна гипервентиляция (Amanzadeh J., Reilly R.F., 2006). Введение глюкозо-инсулиновой смеси, а в отечественной практике — растворов, содержащих продукты цикла Кребса (фумарат, сукцинат, цитрат и др.), способствует увеличению синтеза АТФ,

2,3-дифосфоглицерата, креатининфосфокиназы, что требует поступления в клетку дополнительных количеств фосфора (Marinella M.A., 2003; 2009). Подтверждением существования подобного механизма «энергетической гипофосфатемии» являются данные о гипофосфатемическом действии сукцинатсодержащего гемодиализирующего раствора у больных с терминальной почечной недостаточностью (Смирнов А.В. и др., 2013). Причиной гипофосфатемии у больных с ОПП в олигурическом периоде может быть применение интенсивной гемодиализной терапии (ежедневные сеансы гемодиализа или продолжительная вено-венозная гемодиафильтрация) за счет высокого клиренса фосфатов. Значительное снижение уровня фосфатов сыворотки крови при интенсивных режимах гемодиализной терапии может быть причиной длительного сохранения респираторной дыхательной недостаточности и необходимости проведения искусственной вентиляции легких через трахеостому (Demirjian S. et al., 2011). Вопреки ожиданиям в полиурическую стадию ОПП редко когда приходится сталкиваться с проблемой гипофосфатемии, за исключением постобструктивного диуреза. В последнем случае достаточно часто происходит значимая потеря с мочой бикарбонатов, кальция, магния, а также фосфатов. Гипофосфатемия при ОПП редко оказывается причиной появления специфических симптомов, поэтому клинические проявления гипофосфатемии приводим для справки (*табл. 3.41*).

Дискальциемия при остром повреждении почек. Гиперкальциемия не характерна для ОПП как такового. В редких случаях ее обнаружения она, как правило, является лабораторным симптомом других заболеваний, возможно, приведших к острому повреждению почек. Среди подобных заболеваний в первую очередь следует назвать миеломную болезнь (цилиндровая нефропатия), саркоидоз (гранулематозный интерстициальный нефрит), интоксикацию витамином Д (интерстициальный нефрит). В последних двух случаях отмечается формирование неолигурического варианта ОПП. При ОПП, вызванном рабдомиолизом, гиперкальциемия иногда может регистрироваться в стадии восстановления функции почек (полиурии). В этом случае она связана с растворением кальций-фосфатных депозитов, отложившихся в мягких тканях в начальный период, вследствие гиперфосфатемии (Llach F. et al., 1981). Гипокальциемия — напротив, нередкая находка при ОПП, причем регистрируется чаще в олигурическом периоде. При ее анализе прежде всего необходимо исключить ложную гипокальциемию (снижение уровня общего кальция

Таблица 3.41

Клинические проявления гипофосфатемии

Системы организма	Клинические проявления гипофосфатемии
Нервная система	♦ Тремор ♦ атаксия ♦ спутанность сознания (ступор, сопор, кома)
Скелетно-мышечная система	♦ Мышечная слабость, утомляемость ♦ боли в костях ♦ остеомаляция
Система крови	♦ Гемолитическая анемия ♦ нарушение функции тромбоцитов ♦ нарушение функции лейкоцитов

сыворотки крови при нормальных значениях ионизированного). Известно, что общее содержание кальция в плазме крови существенно зависит от уровней альбумина и иммуноглобулинов, а также от значения pH крови. Следует иметь в виду, что в практике ведения больных с ОПП часто отмечаются случаи гипоальбуминемии, обусловленные нефротическим синдромом, циррозом печени. Если нет технической возможности определить уровень ионизированного кальция, а нужно установить, истинная это гипокальциемия или ложная, значения общего кальция сыворотки крови необходимо корригировать на уровень альбумина (корригированный кальций) по следующей формуле:

$$\text{корригированный кальций, мг/дл} = Ca^{++}\text{, мг/дл} + 0{,}8 - 1{,}0 \times (4 - \text{альбумин, г/дл}).$$

У ряда пациентов гипокальциемию можно объяснить респираторным алкалозом, вызванным гипервентиляцией при искусственной вентиляции легких. Истинная гипокальциемия регистрируется у больных с острым панкреатитом и при сепсисе, осложненных и не осложненных развитием ОПП. Причины этого варианта гипокальциемии не выяснены до конца, но она коррелирует с длительностью и тяжестью воспалительного процесса. Острая истинная гипокальциемия развивается также в случаях поступления в кровь избыточных количеств фосфатов при рабдомиолизе или при синдроме лизиса опухолевых клеток. Фосфаты связывают ионизированный кальций, а увеличенная секреция паратгормона не успевает компенсировать потери иона (PTH-overwhelmed). При рабдомиолизе в генезе гипокальциемии помимо связывания ионов кальция фосфатами имеет значение их секвестрация в поврежденные ткани. К дополнительным факторам при ОПП ряд авторов относят резистентность костной ткани к действию паратгормона и дефицит $1{,}25(OH)_2D_3$. Редко когда гипокальциемия при ОПП проявляет себя клиническими симптомами, но в отдельных случаях (рабдомиолиз, синдром лизиса опухолевых клеток) они могут иметь значение в диагностике. В клинической картине гипокальциемии превалируют симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости: парестезии, локализованные вокруг рта, в дистальных отделах конечностей, спазм мышц кистей и стоп. Симптомы со стороны ЦНС включают в себя нарушение ментального статуса, раздражительность и судороги. Могут также присутствовать психические расстройства: психозы, расстройства мышления, аффективные расстройства, депрессия, галлюцинации.

При физикальном обследовании может определяться гипотония, брадикардия, спазм гортани, бронхоспазм; также следует определить симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека — сокращение лицевых мышц, вызываемое при перкуссии области щеки, расположенной ниже скуловой кости (над лицевым нервом), причем во время обследования рот пациента должен быть открыт. Следует отметить, что симптом Хвостека встречается у 10–25% здоровых людей и в то же время отсутствует у 30% больных с гипокальциемией (Fong J., Khan A., 2012). Симптом Труссо — это флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия межфаланговых суставов, флексия первого пальца после наложения манжеты на плечо и поддержание в ней давления на 20 мм рт. ст. выше систолического в течение 3 мин. Симптом Труссо более надежен, так как присутствует у 94% больных с гипокальциемией и только у 1–4% здоровых людей (Fong J., Khan A., 2012). На ЭКГ отмечается уширение зубца *T*, желудочковая экстрасистолия. Выраженная гипокальциемия может быть причиной фибрилляции желудочков и остановки сердца.

Дисмагнезиемия при остром повреждении почек. Гипермагнезиемия иногда может отмечаться в олигурическом периоде ОПП, и в этом случае она объясняется нарушением мочевой экскреции магния, поступающего в организм с диетой и медикаментами (антациды, слабительные растворы). Последнее обстоятельство актуально для пациенток с преэклампсией и ОПП, получающих лечение большими дозами сульфата магния. В случаях выраженной гипермагнизиемии она сочетается с гипокальциемией. Таким образом, причины гипермагнезиемии при ОПП носят чаще всего ятрогенный характер. В ряде случаев (особенно у пожилых людей) могут развиваться такие симптомы, как гипотензия, брадикардия, гипорефлексия и нарушение дыхательной функции (Onishi S., Yoshino S., 2006). Гипомагнезиемия при ОПП регистрируется значительно чаще. На ранних стадиях развития ОПП она отмечается в случаях неолигурических вариантов, обусловленных применением таких лекарственных препаратов, как аминогликозиды, циклоспорин, цисплатина, амфотерицин В (*табл. 3.42*), которые нарушают реабсорбцию магния в канальцах.

Наиболее типично развитие гипомагнезиемии в полиурическую стадию ОПП, когда она определяется у 60% больных и, как правило, сочетается с гипокалиемией и гипокальциемией (Satish R., Gokulnath G., 2008). Гипомагнезиемия объясняется тем, что 60–70% магния реабсорбируется в толстой части восходящего отдела петли Генле и только 15–25% в проксимальных канальцах, а в дистальных извитых канальцах — 5–10%. Именно поэтому гипомагнезиемия сопровождает такие генетические нарушения в реабсорбции электролитов, как синдромы Бартера и Гительмана (см. табл. 3.42). Клинические симптомы (парестезии, возбуждение, дизартрия, головокружение, рвота) неспецифичны и могут быть связаны с сопутствующими электролитными нарушениями (гипокальциемия, гипокалиемия) и метаболическим алкалозом.

Нарушения кислотно-основного состояния при остром повреждении почек. Метаболический ацидоз отмечается не менее чем у трети больных с ОПП (Bellomo R. et al., 2009). Его развитие предопределено той ролью, которую почки, наряду с легкими, выполняют в организме в отношении регуляции кислотно-основного состояния. В норме метаболизм белков, поступающих с пищей, сопровождается образованием нелетучих кислот (в основном серной и фосфорной) в количестве 1 ммоль/кг массы тела в сутки у взрослых и 1–3 ммоль/кг массы тела в сутки у детей; для сохранения КОС эти количества должны быть экскретированы почкой (в виде аммония и двухосновного фосфата). Кроме того, почки играют главную роль в сохранении (реабсорбция) и восстановлении (синтез) запасов бикарбоната в организме. 80–85% фильтрующегося в клубочках бикарбоната подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах за счет деятельности 3-й изоформы Na^+-H^+-обменника (удельный вклад — 90%) и за счет активности H^+-АТФазы (удельный вклад — 10%). Оставшееся количество бикарбоната реабсорбируется в толстой восходящей части петли Генле и в собирательных трубках. Бикарбонат также синтезируется в клетках проксимальных канальцев и в собирательных трубочках в результате распада глютамина под действием глютаминазы. Однако патогенез метаболического ацидоза при ОПП объясняется не только нарушением кислотно-выделительной или бикарбонат-сохраняющей функцией почки, он носит многофакторный характер. В генерации ионов водорода в организме больного с ОПП могут принимать участие самые

Таблица 3.42

Основные причины гипомагнезиемии

Патогенетические механизмы	Причины
Уменьшение абсорбции в кишечнике	А. Первичная гипомагнезиемия новорожденных Б. Синдром мальабсорбции В. Дефицит витамина D
Увеличение кишечных потерь	А. Рвота, понос* Б. Дренаж, шунтирование, фистула кишечника*
Уменьшение канальцевой реабсорбции	А. Генетические синдромы: 1. Синдром Гительмана 2. Синдром Бартера 3. Мутация гена парацеллина-1 4. Мутация гена g-субъединицы Na^+-K^+-АТФазы (FXYD2) Б. Приобретенные болезни почек: 1. Тубулоинтерстициальный нефрит* 2. Полиурическая стадия ОПП* 3. Постобструктивная полиурия* 4. Трансплантированная почка В. Лекарства и токсины: 1. Этанол* 2. Диуретики* 3. Цисплатина* 4. Пентамидин, фоскарнет* 5. Циклоспорин* 6. Аминогликозиты* 7. Амфотерицин В* 8. Прочие
Увеличение потребления магния из экстрацеллюлярного пула	А. Перераспределение внутрь клетки: 1. Восстановительный период после диабетического кетоацидоза* 2. Действие катехоламинов 3. Коррекция ацидоза* Б. Повышенное костеобразование: 1. Состояние после паратиреоидэктомии 2. Витамин D 3. Остеобластические метастазы В. Прочие: 1. Панкреатит, ожоги, потоотделение* 2. Беременность (3-й триместр)* 3. Период лактации

Примечание: * — причины актуальны для ОПП.

различные факторы, в том числе приведшие к развитию самого ОПП. Назовем лишь некоторые из них. Это кетоацидоз (диабетический, алкогольный, при голодании); лактатацидоз в случаях истинной гиповолемии, кардиогенного или септического шоков; различные экзогенные (этиленгликоль, метанол, медикаменты) и эндогенные (уремия) интоксикации, рабдомиолиз и многие другие (*табл. 3.43, 3.44*). В каждой конкретной клинической ситуации от врача требуется установить ведущую причину нарушений КОС, для чего необходимы знания клинической физиологии.

Таблица 3.43

Метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом

А. Тяжелое нарушение функции почек с накоплением в крови фосфатов, сульфатов, уратов, гиппурата	
Б. Нарушение перфузии внутренних органов (печень, почки, сердце) и периферических тканей, ведущее к увеличению концентрации молочной кислоты (лактатацидоз)	а) «шоковая почка» — септический, кардиогенный, истинный гиповолемический шок; б) нарушение функции печени по конвертации лактата (цирроз печени, гепаторенальный синдром); в) тяжелая и длительная физическая нагрузка (обычно в сочетании с рабдомиолизом); г) метформин-ассоциированный лактат-ацидоз*
В. Кетоацидоз, обусловленный накоплением в крови β-гидроксибутирата	а) диабетический кетоацидоз*; б) кетоацидоз при голодании
Д. Экзогенные отравления	а) алкогольный кетоацидоз (этиловый спирт)*; б) отравление изопропиловым спиртом, аспирином (накопление кетонов, лактата, салицилатов), этиленкликолем (гликолевая кислота, оксалат)**, метанолом (муравьиная кислота), паральдегидом (органические анионы), толуолом (гиппуровая кислота, может быть нормальный анионный интервал), серосодержащими продуктами (сульфат-анион), ацетаминофен (пироглютаминовая кислота)
Е. Массивный рабдомиолиз (фосфаты, лактат)*** +	

Примечание: * — часто в сочетании с ОПП преренального генеза; ** — ОПП, обусловленное интраканальцевой обструкцией оксалатами; *** — ОПП, обусловленное обструкцией канальцев; + — сочетается с пренальным фактором (экстравазация жидкости в 3-е пространство).

Клиническая физиология кислотно-основного состояния в норме и при остром повреждении почек. Кислотой называется субстанция, которая отдает ион водорода, а основанием — которая акцептирует ионы водорода. Указанные химические свойства веществ не зависят от заряда молекулы. Так, кислоты H_2CO_3 и HCl — электронейтральны, а NH_4^+ (аммоний) и $H_2PO_4^-$, также являющиеся донаторами протонов, заряжены положительно и отрицательно соответственно. Избыточные протоны в организме акцептируются в экстрацеллюлярном пространстве бикарбонатом (HCO_3^-), внутри клеток — белками и HPO_4^{2-}, в костной ткани — карбонатом кальция (CO_3^{2-}). Для того чтобы предупредить истощение буферных систем, ионы водорода должны выделиться из организма. В этом процессе принимают участие почки и легкие. Последние выделяют CO_2. Углекислый газ не является кислотой, но уменьшение его концентрации в крови сдвигает уравнение реакции $H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$ в правую сторону, обеспечивая тем самым выделение ионов водорода. Накопление ионов водорода в организме приводит к снижению pH и развитию *ацидемии*, а их снижение обусловливает увеличение pH и развитие *алкалемии*. Патологические процессы, обусловливающие развитие в организме ацидемии или алкалемии, соответственно носят название *ацидоза* и *алкалоза*. *Таким образом, ацидоз и алкалоз должны соот-*

Таблица 3.44

Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом (гиперхлоремический)

А. Увеличенные потери бикарбонат-иона		**Б. Снижение экскреции ионов водорода почкой**	**В. Избыточное введение растворов, содержащих хлорид-анион***	**Г. Поступление в организм веществ, метаболизирующих с образованием HCl (смеси для парентерального питания, содержащие лизин, аргинин)**
А. Почечные (снижение реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах — по типу проксимального канальцевого ацидоза 2-го типа)*	Б. Желудочно-кишечные	Нарушение функции дистальных канальцев в отношении секреции ионов водорода (по типу дистального канальцевого ацидоза 1-го типа)*		
Лекарственные препараты ♦ ифосфамид ♦ тенофивир	♦ диарея	♦ амфотеридин ♦ литий ♦ гиперкальциурия ♦ синдром Съегрена		

Примечание: * — часто наблюдается в полиолигурическую стадию ОПП, может отмечаться при неолигурических вариантах ОПП.

носиться в диагностическом мышлении врача не с симптомами, каковыми являются ацидемия и алкалемия, а с патологическими процессами, приведшими к их развитию. На сегодня практическому врачу у постели больного доступна только оценка бикарбонатной буферной системы экстрацеллюлярной жидкости (крови). Добавление иона водорода в экстрацеллюлярную среду приводит к немедленному снижению иона бикарбоната, а потеря протона сопровождается эквивалентным прибавлением бикарбонат-иона. На изменения в бикарбонатной емкости крови в ту или иную сторону реагируют легкие путем гипер- (выведение CO_2) или гиповентиляции (задержка выведения CO_2). Таким образом, анализируя КОС организма, врач в первую очередь ориентируется на концентрацию анионов бикарбоната и $PaCO_2$ крови, так как изменения pH крови возникают при значительном истощении компенсаторных возможностей буферных систем. Следует также учесть тот факт, что pH хотя и отражает концентрацию ионов водорода, но в практике рассчитывается исходя из концентраций HCO_3^- и $PaCO_2$ по уравнению:

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[0{,}03 \times PaCO_2]}$$

В электрохимии кислоты и основания также рассматриваются как вещества, которые в химических реакциях могут выступать как акцепторы (кислоты) или донаторы (основания) электронов. В более общей форме можно сказать, что если в ходе метаболизма какого-либо субстрата (например, метионина) образуется электроотрицательный продукт (например, SO_4^{2-}), то это означает, что в ходе метаболических превращений такого субстрата выделился в окружающую среду *ион водорода*. И напротив, если в ходе метаболизма какого-либо субстрата (например, глютамата) образуется электроположительный продукт (например NH_4^+), то это означает, что в ходе метаболических превращений такого субстрата выделился *анион бикарбоната* (*рис. 3.18*).

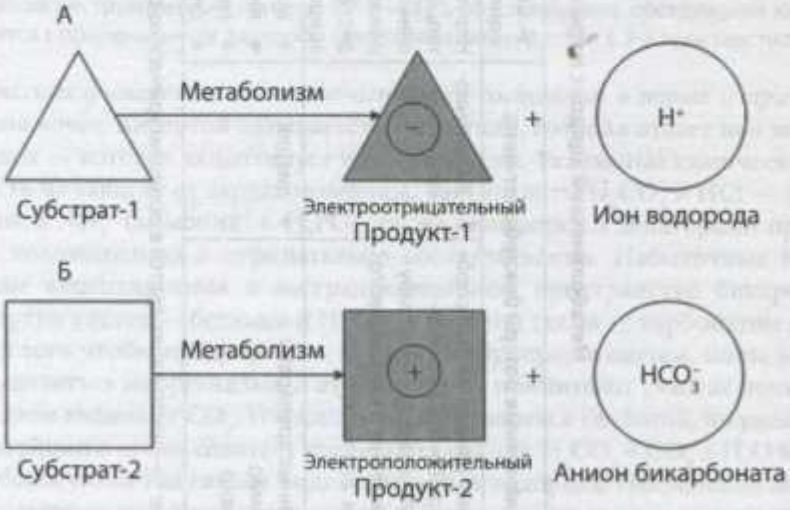


Рис. 3.18. Метаболизм и кислотно-основной баланс организма: А — если в ходе метаболизма субстрата-1 образуется электроотрицательный продукт-1, то это означает, что в ходе метаболических превращений такого субстрата в окружающую среду выделился ион водорода; Б — если в ходе метаболизма субстрата-2 образуется электроотрицательный продукт-2, то это означает, что в ходе метаболических превращений такого субстрата в окружающую среду выделился анион бикарбоната

Отсюда следует второй важный момент, который необходимо учитывать при анализе КОС. Помимо оценки концентрации бикарбоната и $PaCO_2$, необходимо измерять концентрацию анионов и катионов плазмы крови. В 1947 г. американский физиолог J. Gramble разработал принцип расчета так называемой анионной разницы или анионного интервала (*anion gap*) с целью анализа патогенетических механизмов метаболического ацидоза. Свои расчеты он построил на простом принципе соблюдения электронейтральности солевых растворов, который заключается в том, что в любом стабильном солевом растворе (растворе электролитов, каковым является кровь) сумма катионов и анионов должна быть равной (цит. по Emmett M., 2006). В середине XX века измерению были доступны лишь некоторые из катионов (Na^+) и анионов (Cl^-, HCO_3^-), другие катионы и анионы не могли быть измерены. Поэтому первые получили название измеряемые, а вторые — неизмеряемые (катионы и анионы). Принцип электронейтральности говорит о том, что сумма измеряемых (Na^+) и неизмеряемых катионов должна быть равна сумме измеряемых (Cl^-, HCO_3^-) и неизмеряемых анионов (*рис. 3.19*).

Простейшие математические расчеты будут указывать на то, что уравнение $[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ будет нести информацию о разнице между неизмеряемыми катионами и неизмеряемыми анионами (см. рис. 3.19). Эта разница была обозначена английским термином *anion gap*, что различными авторами переводится на русский язык как анионная разница, анионное несоответствие, анионный интервал. Исходя из вышесказанного наиболее приемлемыми следует считать термины «анионный интервал» или «анионная разница». Учитывая нормальные границы концентраций натрия, хлора и бикарбоната крови, легко рассчитать, что в норме анионный интервал составляет 10–12 ммоль/л, что объясняется преобладанием анионов белков, фосфатов, сульфатов и органических анионов. Некоторые авторы предлагают при



Рис. 3.19. Принципы расчета анионного интервала при метаболическом ацидозе (объяснения в тексте)

расчете анионного интервала учитывать плазменную концентрацию калия, в этом случае формула принимает вид:

$$АИ = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-],$$

где АИ — анионный интервал. Значения анионного интервала, рассчитанного по этой формуле, в норме составляют 12–20 ммоль/л (Rocktaeschel J. et al., 2003). В более общей и точной на сегодняшний день форме уравнение электронейтральности следовало бы записать в следующем виде (Kraut J.A., Madias W.E., 2007):

$$Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+} + Протеин^+ = Cl^- + HCO_3^- + Протеин^0 + HPO_4^{2-} / HPO_4^- + SO_4^{2-} + OA^-,$$

где OA^- означает органические анионы.

Но и в наши дни в практической деятельности анионный интервал рассчитывается по формуле, предложенной Gramble J. в 1947 г. Увеличение анионного интервала редко когда происходит за счет уменьшения неизмеряемых катионов (см. рис. 3.19), хотя теоретически существование подобной ситуации можно допустить (однако концентрация их в крови слишком мала, чтобы вызвать существенную динамику анионного интервала в сторону его увеличения). К неизмеряемым катионам в данном случае можно отнести ионы магния, кальция, а также γ-глобулины. Поэтому в практической работе *a priori* принято считать, что основной причиной увеличения анионного интервала является накопление в крови органических анионов. В их числе следует назвать лактат (лактатацидоз), β-оксибутират и ацетоацитат (диабетический кетоацидоз, алкогольный, при голодании), гликолевую кислоту и оксалат (при отравлении этиленгликолем) и др., накопление которых в крови приводит к формированию так называемого метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом (см. табл. 3.43). При ОПП в олигурическую стадию метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом может сопровождаться накоплением в крови сульфатов, фосфатов, уратов, глютамата, аспартата, гидроксипропионата, гиппурата, фуранпропионата и других ионов. Представление о метаболическом ацидозе с высоким анионном интервалом при ОПП чрезвычайно важно при решении вопроса о начале ЗПТ, так как только гемодиализ или гемодиафильтрация в этих случаях способны оказать нормализующий эффект на КОС и одновременно скорригировать электролитный состав крови. Увеличение анионного интервала может также происходить из-за нарастания общей концентрации альбумина или из-за увеличения фракции положительно заряженного альбумина (наблюдается при сопутствующем алкалозе). Снижение значений анионного интервала (иногда до отрицательных значений) может наблюдаться в случае увеличения концентрации патологических неизмеряемых катионов, например, при моноклональной гаммапатии, когда нарастает продукция катионных иммуноглобулинов плазматическими клетками, что актуально в диагностике ОПП при миеломной болезни (цилиндровая нефропатия) (см. рис. 3.19). Падение концентрации в крови отрицательно заряженного альбумина (например, при нефротическом синдроме) также приведет к снижению анионного интервала. Так, например, при развитии преренального ОПП у больного с нефротическим синдромом может развиться выраженный лактатацидоз, но тем не менее анионный интервал не будет превышать 12 ммоль/л из-за уменьшения концентрации отрицательно заряженного альбумина. Установлено, что снижение альбумина крови на каждые 1 г/л понижает анионный интервал на 2–3 ммоль/л (Figge J.

et al., 1998). Во всех случаях значения анионного интервала следует анализировать с учетом уровня альбумина. Для получения более точных и надежных результатов, в плане диагностики метаболического ацидоза, рекомендуется сравнивать расчетный анионный интервал не с абстрактной нормой, а с базисными значениями у конкретного пациента, конечно, в тех случаях, когда они известны врачу. Тем самым достигается динамический контроль за состоянием КОС по мере течения олигурической стадии ОПП. В литературе были предприняты попытки усовершенствовать формулу Gramble J., с тем чтобы более точно оценить влияние органических ионов на КОС. Stewart P.A. в 1983 г. предложил рассчитывать строгую ионную разность (apparent strong ion difference) по формуле:

$$\text{рСИР} = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [\text{лактат}],$$

где рСИР — расчетная строгая ионная разность (apparent strong ion difference). Однако в данное уравнение не были включены $PaCO_2$, альбумин, фосфаты и др., поэтому Figge J. и соавт. в 1992 г. предложил формулу для расчета *действительной строгой ионной разности* (effective strong ion difference):

$$\text{дСИР} = 1000 \times 2{,}46 \times 10^{-11} \times pCO_2 / (10^{-pH}) + [\text{альб.}] \times$$
$$\times (0{,}12 \times pH - 0{,}631) + [\text{Фосф.}] \times (0{,}309 \times pH - 0{,}469),$$

где дСИР — действительная строгая ионная разность, pCO_2 в мм рт. ст., альбумин в г/л, фосфаты в ммоль/л.

Разница между расчетной и действительной строгой ионной разностью получила название строгого ионного интервала (strong ion gap):

$$\text{СИИ} = \text{рСИР} - \text{дСИР},$$

где СИИ — строгий ионный интервал.

Чем выше значения СИИ, тем в большей степени нарушения КОС обусловлены накоплением органических анионов. По данным Rocktaeschel J. и соавт. (2003), значения СИИ в норме составляют 8,3 ± 3,6, а у пациентов с ОПП, находящихся в ОРИТ, равняются 13,4 ± 5,5. Усовершенствованные формулы для расчета ионной разницы при метаболическом ацидозе, безусловно, имеют большое значение для раскрытия патогенеза нарушений КОС в каждом конкретном случае. Так, использование принципа определения строгого ионного интервала, который был описан выше, позволило Rocktaeschel J. и соавт. (2003) установить факт, что в 20% случаев метаболического ацидоза при ОПП он ассоциируется с гиперфосфатемией. Однако подчеркнем еще раз, что в практической работе вполне достаточным оказывается расчет анионного интервала по классической формуле Gramble J. Определение значений анионного интервала особенно важно в случаях комбинированных нарушений КОС. Приведем некоторые варианты комбинированных нарушений КОС, актуальных для больных с ОПП.

Метаболический ацидоз — метаболический алкалоз. У больного с ОПП в стадии олигурии может отмечаться потеря кислого желудочного сока в результате рвоты или эвакуации его через назогастральный зонд. В этом случае метаболический ацидоз, как правило, с высоким анионным интервалом, будет компенсироваться за счет метаболического алкалоза. В результате у пациента могут быть обнаружены следующие данные лабораторных исследований: Na^+ = 140 ммоль/л; K^+ = 3,0 ммоль/л; Cl^- = = 95 ммоль/л; HCO_3 = 25 ммоль/л; $paCO_2$ = 40 мм рт.ст.; pH = 7,41. Формально пока-

затели КОС находятся в норме, однако анионный интервал составляет 20 ммоль/л и однозначно свидетельствует о наличии у больного метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом в комбинации с метаболическим алкалозом.

Таким образом, при нормальных значениях pH крови наличие высокого анионного интервала указывает на присутствие метаболического ацидоза.

Метаболический ацидоз — респираторный ацидоз. В тех случаях, когда олигурический период ОПП осложняется нарушениями легочной вентиляции и оксигенации, например, в результате отека легких или ОРДС, метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом может комбинироваться с респираторным ацидозом. Подобные комбинированные нарушения КОС возникают также в случаях почечно-легочного синдрома, например, при системном васкулите мелких сосудов (микроскопический полиангиит) с одновременным поражением легких и почек. При подозрении на сопутствующие респираторные нарушения КОС при метаболическом ацидозе прежде всего надо установить степень дыхательной компенсации. Для этого необходимо сравнить расчетное значение $PaCO_2$ с действительным (измеренным). Расчетное значение $PaCO_2$ определяется по формуле:

$$pPaCO_2 = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2,$$

где $pPaCO_2$ — расчетное $PaCO_2$.

Например, у больного с ОПП в олигурической стадии, осложненного развитием отека легких, выявлены следующие показатели: $Na^+ = 140$ ммоль/л; $K^+ = 4{,}0$ ммоль/л, $Cl^- = 102$ ммоль/л; $HCO_3^- = 18$ ммоль/л, $PaCO_2 = 38$ мм рт. ст.; pH = 7,30. Расчет анионного интервала (140–102–18), равного 20, указывает на наличие метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом. Достаточно ли снижения $PaCO_2$ до 38 мм рт. ст., чтобы компенсировать метаболические нарушения КОС? Рассчетные значения $PaCO_2$ указывают на должные пределы изменений $PaCO_2$ в данном случае 35 ± 2. Так как измеренное значение $PaCO_2$, равное 38 мм рт. ст., выше допустимого верхнего предела расчетного $PaCO_2$ (37 мм рт. ст.), можно заключить, что данное снижение $PaCO_2$ до 38 мм рт. ст. недостаточно для компенсации метаболического ацидоза, и, следовательно, у больного имеется сопутствующий респираторный ацидоз. Общее заключение о характере нарушений КОС у данного пациента будет звучать как метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом в комбинации с респираторным ацидозом.

Диагностика этого комбинированного нарушения КОС у больных с ОПП имеет значение в планировании терапевтических мероприятий. Так, введение бикарбоната натрия в этом случае может осложниться перегрузкой жидкостью (так как у больного олигурия), что приведет к развитию гипоксемии. Образующийся углекислый газ в результате добавления к крови ионов бикарботата, не имея возможности быть удаленным через легкие (при недостаточной вентиляции), путем диффузии будет поступать внутрь клеток, обусловливая развитие внутриклеточного ацидоза. Поэтому наиболее оптимальные методы лечения данного варианта нарушения КОС при ОПП — интенсификация режима вентиляции легких и начало гемодиализа или гемодиафильтрации, а возможно, и использование картриджей, сорбирующих CO_2 крови (например, ABYLCAP-терапия).

Метаболический ацидоз — респираторный алкалоз. У больного с септическим шоком развивается олигурическое ОПП. При лабораторном исследовании выявле-

ны следующие показатели: Na^+ = 140 ммоль/л; K^+ = 4,0 ммоль/л; Cl^- = 106 ммоль/л; HCO_3^- = 14 ммоль/л; $PaCO_2$ = 24 мм рт. ст.; pH = 7,39. Расчет анионного интервала ясно указывает на наличие метаболического ацидоза: АИ = 140 – 106 – 14 = 20 ммоль/л, — и обусловлен, по-видимому, накоплением в крови молочной кислоты (лактатацидоз). Соответствует ли снижение $PaCO_2$ до 24 мм рт. ст. степени дыхательной компенсации имеющегося ацидоза? Расчетное значение $PaCO_2$ в данном случае будет находиться в пределах 29 ± 2. Измеренное $PaCO_2$ (24 мм рт. ст.) в данном случае меньше нижнего допустимого предела (29 – 2 = 27), следовательно, у больного имеется респираторный алкалоз, обусловленный гипервентиляцией. Общее заключение об имеющихся у больного нарушениях КОС в этом примере может быть сформулировано так: метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом в комбинации с респираторным алкалозом.

Дифференциальный диагноз метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом. Основные варианты метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом приведены в табл. 3.43. Уремический ацидоз, ассоциированный с накоплением в крови фосфатов, сульфатов, уратов и др. формируется в олигурической стадии ОПП, характеризующейся высокой степенью азотемии. Подобный вариант метаболического ацидоза не наблюдается, как правило, при неолигурических формах ОПП и в полиурическую стадию. Лактатацидоз достаточно часто сопровождает начальный этап становления олигурического ОПП, обусловленного нарушением перфузии периферических тканей. Это так называемый анаэробный L-лактатацидоз или лактатацидоз А-типа. Он возникает вследствие гипоксии тканей при дисциркуляторных расстройствах (кардиогенный, септический шок, кардиоренальный синдром), выраженной анемии либо при блокировании митохондриальных энзимов дыхательной цепи (угарный газ, цианиды). Необходимость ранней диагностики дисциркуляторного лактатацидоза при ОПП объясняется тем, что основное направление в его лечении — это восстановление перфузии тканей, а не применение бикарбоната натрия, который в этом случае может ухудшить состояние больного (перегрузка натрием, объемом). Алкализирующая терапия показана только в случаях ацидоза, угрожающего жизни (снижение pH до 7,2). Второй вариант L-лактатацидоза развивается в аэробных условиях, но при нарушении деятельности энзимов по конвертации лактата в пировиноградную кислоту (тип В L-лактатацидоза). Подобный тип лактатацидоза развивается при ОПП, обусловленном гепаторенальным синдромом на почве цирроза печени, или при отравлениях организма бигуанидами, этанолом, метанолом и др. Нередко подобный вариант лактатацидоза выявляется у больных с тяжелым атеросклерозом, осложненным инфарктом кишечника с развитием дисциркуляторных расстройств. При передозировке метформина снижение клиренса лактата происходит вследствие ингибирования комплекса I митохондриальной дыхательной цепи (Owen M.R. et al., 2000; Duong J.K. et al., 2013).

При преренальном ОПП, возникающем вследствие кишечной непроходимости (секвестрация жидкости в третье пространство) или в послеоперационном периоде у больных с кишечным анастомозом может формироваться так называемый D-лактатацидоз. Этот вариант лактатацидоза обусловлен повышенной продукцией D-лактата кишечной микрофлорой.

В дифференциальной диагностике экзогенных вариантов метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом (см. табл. 3.43) имеют значение данные анамнеза, исследование мочи на оксалаты (этиленгликоль).

Метаболический ацидоз при ОПП с нормальным анионным интервалом. Если в организме происходит первичная потеря бикарбонат-иона почкой или через желудочно-кишечный тракт в результате развития секреторной диареи, то восстановление электронейтральности происходит за счет реципрокного увеличения концентрации анионов хлора. В другой ситуации первичное нарушение секреции ионов водорода почкой (по типу дистального канальцевого ацидоза 1-го типа) приводит к снижению бикарбонат-иона; одновременно в организме происходит задержка анионов хлора. В случаях введения внутривенно больших объемов жидкостей, содержащих хлорид-анион происходит падение концентрации HCO_3^--аниона из-за разбавления крови, замещение их анионами хлора и невключение механизма гипервентиляции, а следовательно, отсутствие снижения $PaCO_2$. В результате формируется ацидоз (ацидоз разведения). Наконец, в организм могут поступать катионные аминокислоты (лизин, аргинин) с питательными смесями для парентерального питания, которые метаболизируются с образованием молекул соляной кислоты (Kushner R.F., 1986). В этих случаях катионы водорода забуферируются, в результате снижается концентрация бикарбонат-ионов, а их потеря возмещается эквивалентными количествами хлорид-анионов (см. табл. 3.44). Во всех вышеприведенных примерах значения анионного интервала не изменяются, а потери аниона бикарбоната возмещаются эквивалентными количествами аниона хлора, поэтому данные варианты ацидоза получили название метаболического ацидоза с нормальным анионным интервалом (non ion gap metabolic acidosis), или гиперхлоремического ацидоза. Касаясь сути последнего термина, подчеркнем, что он носит описательный характер и *никаким образом не указывает на роль анионов хлора в происхождении ацидоза.*

Гиперхлоремические варианты метаболического ацидоза обычно отмечаются в случаях неолигурического ОПП или в полиурическую стадию. Они могут быть связаны с изолированными нарушениями функции проксимальных (нарушение реабсорбции бикарбоната) или дистальных (нарушение секреции ионов водорода) канальцев. Подобные нарушения функции канальцев чаще возникают при остром тубулоинтерстициальном нефрите различной этиологии.

Алгоритм оценки нарушений кислотно-основного состояния при остром повреждении почек. Оценка кислотно-основного состояния производится на основании данных лабораторных исследований газов крови и электролитов в несколько последовательных этапов:

1-й этап. Есть ли отклонения измеренного у больного pH от должной величины 7,40? Если измеренное pH больше 7,40, то это свидетельствует об алкалемии, а если меньше 7,40, то об ацидемии. Находится ли pH в нормальных пределах (7,35–7,45) или составляет критические значения (> 7,55 или < 7,20), требующие неотложных терапевтических мероприятий.

2-й этап. С учетом измеренного pH (> 7,40 — алкалемия или < 7,40 — ацидемия) оценить значения HCO_3^- (в норме 25 ммоль/л) и $PaCO_2$ (в норме 40 мм рт.ст.), которые изменяются реципрокно (*рис. 3.20*).

3-й этап. Какова степень компенсации метаболического ацидоза? При метаболическом ацидозе снижение $PaCO_2$ происходит компенсаторно вследствие гипервентиляции. Должную степень компенсации устанавливают по формуле:

$$pPaCO_2 = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2,$$

где $pPaCO_2$ — расчетное значение $PaCO_2$.

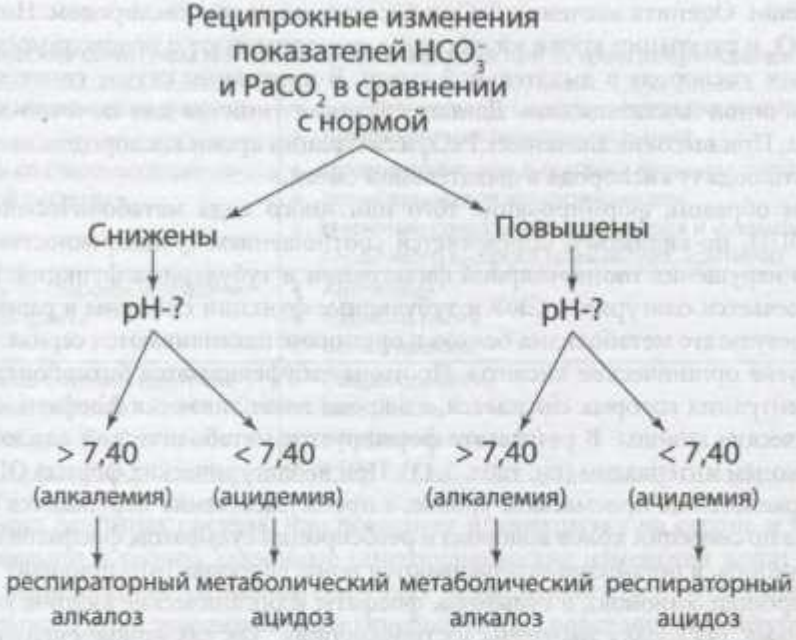


Рис. 3.20. Алгоритм оценки простых (некомбинированных) нарушений кислотно-основного состояния: * — нормальные значения HCO_3^- = 25 ммоль/л; нормальные значения $PaCO_2$ = 40 мм рт. ст.

А. Если значения измеренного показателя $PaCO_2$ выше верхнего предела расчетной величины, то это указывает на сопутствующий респираторный ацидоз.

Б. Если значения измеренного показателя $PaCO_2$ ниже нижнего предела расчетной величины, то это указывает на сопутствующий респираторный алкалоз.

4-й этап. Определить значение анионного интервала по формуле:

$$АИ = [Na^+] \text{ ммоль/л} - [Cl^-] \text{ ммоль/л} - [HCO_3^-] \text{ ммоль/л},$$

где АИ — анионный интервал. В норме значения АИ составляют 10–12 ммоль/л

а) АИ выше 12 ммоль/л — имеется метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом (см. табл. 3.43);

б) АИ в норме или ниже нормы — метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом (гиперхлоремический) (см. табл. 3.44).

Примечание: при очень низких или отрицательных значениях АИ необходимо исключить влияние гипоальбуминемии (нефротический синдром) или гипергаммаглобулинемии (моноклональные гаммапатии).

5-й этап. Сравнить значения анионного интервала со значениями HCO_3^-.

А. Если значения анионного интервала очень высоки, а снижение HCO_3^- незначительное, значит у пациента имеется сочетание метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом и метаболического алкалоза.

Б. Если значения анионного интервала повышены умеренно, а значение HCO_3^- снижено значительно, то у пациента комбинированный метаболический ацидоз, то есть как с повышенным анионным интервалом, так и гиперхлоремический (например, в случае введения больших количеств физиологического раствора больному в олигурической стадии ОПП).

6-й этап. Оценить значения PaO_2 и насыщения крови кислородом. Низкие значения PaO_2 и сатурации крови кислородом сигнализируют о необходимости увеличения доли кислорода в дыхательной смеси. В противном случае гипоксия может стать причиной лактатацидоза. Данная ситуация типична для почечно-легочного синдрома. При высоких значениях PaO_2 и сатурации крови кислородом необходимо уменьшить подачу кислорода в дыхательной смеси.

Таким образом, формирование того или иного вида метаболического ацидоза при ОПП, по-видимому, определяется соотношением (реципрокностью) между степенью нарушения гломерулярной фильтрации и тубулярных функций. Если при ОПП отмечается олигурия, а СКФ и тубулярные функции снижены в равной степени, то в результате метаболизма белков в организме накапливаются серная, фосфорная и другие органические кислоты. Протоны забуферируются бикарбонат-анионами, концентрация которых снижается, а в крови накапливаются фосфаты, сульфаты и органические анионы. В результате формируется метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом (см. табл. 3.43). При неолигурических формах ОПП, когда СКФ сохраняется на приемлемом уровне, а преимущественно нарушаются функции канальцев по секреции ионов водорода и реабсорбции сульфатов, фосфатов и органических анионов, в организме задерживаются ионы водорода (что приводит к снижению бикарбонат-анионов), а сульфаты, фосфаты и органические анионы удаляются из организма, поскольку нарушена их реабсорбция. Так как одновременно с мочой теряются катионы натрия, то это приводит к гиповолемии и к увеличению потребления поваренной соли, либо больному в этот период вводятся большие объемы физиологического раствора с целью коррекции гипонатриемии. Анионы хлора возмещают потери бикарбонат-иона, в результате чего формируется метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом (гиперхлоремический). По-видимому, подобные механизмы функционируют и в полиурическую стадию ОПП (см. табл. 3.44).

Клинические проявления метаболического ацидоза при остром повреждении почек. Легкие формы метаболического ацидоза (pH = 7,35–7,30; HCO_3^- = 24–20 ммоль/л) при ОПП хорошо переносятся пациентами и клинически практически не проявляются. Более того, легкая ацидемия уменьшая сродство гемоглобина к кислороду и, приводя к вазодилатации, обеспечивает увеличение кровообращения в тканях и снабжение их кислородом. Одновременное увеличение концентрации ионизированного кальция усиливает сократимость миокарда. Клиническая симптоматика начинает развиваться при снижении бикарбоната до 20 ммоль/л, а уменьшение pH до 7,1 непосредственно угрожает жизни пациента. Среди клинических симптомов следует выделить в отдельную группу те, которые свидетельствуют о компенсации ацидемии. Среди них надо назвать гипервентиляцию и ее клиническое проявление в виде глубокого и частого дыхания (дыхание Куссмауля, «дыхание загнанного зверя») и лабораторный симптом в виде гиперкалиемии. Выраженный ацидоз приводит к дилатации артериальных сосудов, отчего снижается артериальное давление (Kellum J.A. et al., 2004). Он также является причиной возникновения аритмий, в том числе летальных. Полагают, что эти клинические эффекты обусловлены нарушением функции калиевых каналов в условиях повышенной вне- и внутриклеточной концентрации ионов водорода (*табл. 3.45*) (Kraut J.A., Madias N.E., 2012).

В отличие от артериол венозные периферические сосуды при метаболическом ацидозе спазмируются. В результате увеличивается объем крови в суженных ма-

Таблица 3.45

Клинические симптомы метаболического ацидоза при остром повреждении почек

Симптомы компенсации ацидоза	♦ Гипервентиляция (ацидотическое дыхание Куссмауля) ♦ гиперкалиемия (нарушения ритма)
Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы	♦ Ппериферическая дилатация артериол (гипотензия) ♦ периферическая констрикция вен ♦ снижение сократимости миокарда и уменьшение сердечного выброса (отек легких, аритмии)
Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта	♦ Анорексия ♦ тошнота, рвота ♦ боли в животе
Симптомы со стороны центральной нервной системы	♦ Общая слабость ♦ сонливость ♦ заторможенность ♦ кома

гистральных венозных сосудах, что повышает преднагрузку на сердце и приводит к гиперволемии в легких. Указанные гемодинамические изменения лежат в основе таких осложнений, как застойная сердечная недостаточность и отек легких. Вполне естественно, что в условиях общей гиперволемии, свойственной олигурическому периоду ОПП, подобное осложнение метаболического ацидоза приобретает особую актуальность. Метаболический ацидоз осложняется развитием внутриклеточного ацидоза, что в кооперации с уменьшением доставки кислорода к тканям (вследствие падения сродства гемоглобина к кислороду) приводит к нарушению энергетических процессов в клетке (блокада гликолиза на уровне фосфофруктокиназы и блокада митохондриальной дыхательной цепи). Эти нарушения лежат в основе дисфункции многих органов и систем. Генерализованной клеточной дисфункции, обусловленной снижением энергетики, способствует нарушение деятельности множества каналов наружной клеточной мембраны, что предрасполагает к развитию апоптоза. В кардиомиоцитах в условиях ацидоза нарушается чувствительность тропонина к ионам кальция и актин-миозиновое взаимодействие. В результате сократимость миокарда снижается, падает минутный объем крови. Компенсаторная активация симпатической нервной системы и гиперкатехолемия, отмечаемые при метаболическом ацидозе, не оказывают своего действия, поскольку чувствительность кардиомиоцитов к катехоламинам при этом состоянии снижена. Острый метаболический ацидоз стимулирует макрофаги к синтезу цитокинов, которые подавляют функцию лимфоцитов, что приводит к развитию системной воспалительной реакции в организме. При метаболическом ацидозе нарушен хемотаксис и бактерицидные свойства лейкоцитов, что предрасполагает пациентов к развитию инфекционных осложнений. Генерализованная клеточная дисфункция, обусловленная снижением энергетического потенциала и нарушением функционирования множества каналов наружной клеточной мембраны, апоптоз клеток лежат в основе развития комплекса симптомов со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (см. табл. 3.45).

Метаболические нарушения при остром повреждении почек: белково-энергетическая недостаточность. Наряду с нарушениями водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния при ОПП отмечаются существенные сдвиги в ме-

таболизме белков, углеводов и липидов (Fiaccadori E. et al., 2013). В настоящее время для характеристики метаболических нарушений как при ОПП, так и при ХБП используется термин *белково-энергетическая недостаточность* (БЭН, protein-energy wasting), впервые предложенный международными экспертами в 2008 г. (Fouque D. et al., 2008). Для диагностики БЭН применяются четыре группы диагностических критериев: биохимические показатели, оценка массы тела и мышечной массы, расчет белковой и энергетической частей рациона (*табл. 3.46*). Метаболические нарушения при ОПП полиэтиологичны по своему происхождению и имеют сложный патогенез. В их формировании участвует как основная (первичная) патология, приведшая к развитию ОПП, так и собственно нарушение метаболической функции почек.

Нарушения углеводного обмена. Почки играют существенную роль в гомеостазе глюкозы в организме. Они способны как поглощать глюкозу, снижая ее уровень в крови на 10–20%, так и повышать его на 15–25% за счет глюконеогенеза (из лактата и глютамина). При ОПП у большей части пациентов отмечается тенденция к гипергликемии, обусловленная периферической инсулинорезистентностью, которая ассоциируется с высоким риском летальности (Basi S. et al., 2005). Гипергликемия при ОПП объясняется как снижением метаболической функции почек, так и механизмами, свойственными любому тяжелому соматическому состоянию, обусловливающему стрессорную ситуацию в организме. Дисбаланс в содержании гормонов, принимающих участие в регуляции углеводного обмена (глюкагон, эпинефрин, кортизол, соматотропный гормон), приводит к увеличению глюконеогенеза и к возникновению инсулинорезистентности, прежде всего на уровне скелетной мускулатуры. Гипергликемия оказывает прямой токсический эффект на клетки инсулинонезависимых тканей, таких как эндотелий, эпителий, клетки иммунной и нервной систем.

Таблица 3.46

Диагностические критерии белково-энергетической недостаточности при остром повреждении почек и при хронической болезни почек

Критерий	Показатель
Лабораторные данные	♦ Альбумин сыворотки крови (бромкрезол зеленый) < 3,8 г/л ♦ преальбумин (транстиретин) < 30 мг/мл (только для больных, находящихся на гемодиализной терапии) ♦ общий холестерин < 100 мг/мл
Масса тела	♦ ИМТ < 23 ♦ необоснованная потеря массы тела на 5% в течение 3 мес. или на 10% в течение 6 мес. ♦ общая жировая масса тела < 10%
Мышечная масса	♦ Снижение мышечной массы на 5% в течение 3 мес. или на 10% в течение 6 мес. ♦ уменьшение окружности мышечной массы предплечья более чем на 10% ♦ необоснованное снижение креатинина
Диета	♦ Необъяснимое снижение потребления белков < 0,8 г/кг/день в течение 2 мес. для больных на гемодиализе и < 0,6 г/кг/день для больных с ХБП 2–5-й стадий ♦ необъяснимое снижение энергетической части рациона < 25 ккал/кг/день в течение 2 мес.

Гипергликемия — мощный фактор формирования в организме окислительного и воспалительного стрессов. Тщательный гликемический контроль у пациентов с ОПП, особенно находящихся на парентеральном питании, снижает число осложнений и риск смерти (Van den Berghe G. et al., 2001; 2006). Интенсивная инсулинотерапия у тяжелых пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, оказывает ренопротективный эффект, предупреждая развитие ОПП (Schetz M. et al., 2008). Однако при этом следует учитывать высокий риск развития эпизодов гипогликемии, так как до 30% катаболизма инсулина осуществляется в почечной ткани.

Нарушения белкового метаболизма. Наиболее примечательная сторона нарушений обмена белков при ОПП — повышение скорости катаболизма протеинов в результате неадекватно высокого протеолиза. Скорость катаболизма белков при ОПП составляет 1,3–1,8 г/кг/день при значительно меньших количествах потребляемого белка с диетой. Медиаторами протеолиза выступают катаболические гормоны в сумме с провоспалительными цитокинами на фоне снижения синтеза анаболических гормонов (соматотропный гормон, инсулин, тестостерон). Гиперкатаболизм белков при ОПП ведет к потере веса тела за счет мышечной массы, обусловливает снижение иммунитета и активацию системного воспаления (возрастание синтеза белков острой фазы). Отношение С-реактивного белка к преальбумину при ОПП — предиктор летальности и других осложнений. При выраженной азотемии, когда значимыми становятся нарушения КОС, ацидемия активирует в клетках периферических тканей убиквитин-протеасомный путь распада белков, что усиливает скорость катаболизма белков в организме. Гиперкатаболизм белков вносит существенный вклад в гиперкалиемию и гиперфосфатемию, отмечаемых при ОПП. Восполнение белковых потерь путем увеличения поступления протеинов или аминокислот в организм энтеральным или парентеральным путем не всегда оказывается эффективной мерой. Более того, раннее начало парентерального питания не только не влияют на динамику течения ОПП и ее исходы, но в ряде случаев замедляет скорость восстановления экскреторной функции, по-видимому, за счет возрастания синтеза мочевины.

Нарушения липидного обмена. Увеличение продукции в организме больного с ОПП стрессовых гормонов (соматотропный гормон, кортизол, эпинефрин) приводит к активации липолиза внутри клеток жировой ткани и к поступлению в кровь в избытке жирных кислот. В результате снижения окисления жирных кислот, чему способствует гипергликемия и гиперинсулинемия, активируются процессы реэстерификации жирных кислот и синтез из них в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в избытке поступающих в кровь. Липолиз ЛПОНП в циркулирующей крови и в печени при ОПП снижен за счет уменьшения активности липопротеидлипазы (ЛПЛ) и печеночной триглицеридлипазы не менее чем на 50%. Эти изменения в регуляции липидного обмена при ОПП обусловливают гипертриглицеридемию, снижение общего холестерина (за счет липопротеидов низкой плотности) и α-холестерина. Основные факторы патогенеза БЭН при ОПП представлены в *табл. 3.47*.

Синдром уремии. Классически уремию можно определить как комплекс симптомов со стороны всех органов и систем организма, обусловленный прогрессирующим падением функции почек и возникающий на фоне выраженной азотемии (*табл. 3.48*).

В историческом аспекте представления об уремии менялись по мере накопления данных о патогенезе имеющихся в организме изменений и внедрения в практику

Таблица 3.47

Основные факторы патогенеза белково-энергетической недостаточности при остром повреждении почек

Синдром системного воспаления	♦ Конкретные причины
Недостаточное поступление в организм белков и калорий	♦ Потери нутриентов при ЗПТ
Гиперкатаболизм белков	♦ Увеличение скорости протеолиза ♦ активация внутриклеточных протеаз (убиквитин-протеасомной системы)
Снижение липолиза	♦ Уменьшение активности липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы
Эндокринные факторы	♦ Инсулинорезистентность ♦ увеличение продукции катаболических гормонов, катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов ♦ снижение продукции анаболических факторов

Таблица 3.48

Симптомы уремии

Центральная и периферическая нервная система	♦ Нарушение сна (бессонница ночью и сонливость днем) ♦ потеря концентрации внимания, заторможенность, сомноленция, сопор, кома ♦ симптомы периферической нейропатии (синдром «беспокойных ног») ♦ судороги ♦ снижение температуры тела
Желудочно-кишечный тракт	♦ Изменение вкуса и обоняния ♦ потеря аппетита ♦ икота ♦ тошнота (рвота) ♦ наклонность к диарее ♦ желудочно-кишечное кровотечение (геморрагический гастрит, энтерит, колит)
Эндокринная система	♦ Инсулинорезистентность ♦ аменорея ♦ сексуальная дисфункция ♦ снижение выработки эритропоэтина
Система крови	♦ Тромбоцитарная дисфункция (геморрагический диатез) ♦ лимфоцитарная и гранулоцитарная дисфункция (инфекции) ♦ анемия
Кожа и слизистые	♦ Сухость кожи ♦ зуд (расчесы) ♦ геморрагии
Серозные оболочки	♦ Плеврит ♦ перикардит ♦ асептический перитонит

лечения больных с уремией совершенных методов ЗПТ. Из классического представления об уремии начала XX века постепенно были исключены осложнения, обусловленные гипергидратацией («экламптическая уремия»), дизэлектролитемией, ацидемией. В настоящее время нет единого мнения в отношении дефиниции понятия «уремия», но большинство исследователей связывают его с накоплением в крови органических субстанций («уремических токсинов») по большей части неизвестного происхождения, которые не могут быть экскретированы из организма почками. Происхождение многих «уремических токсинов» связывают либо с экзогенным их поступлением в организм с пищей, либо с деятельностью микрофлоры кишечника (Schepers E. et al., 2010; Anders H.J. et al., 2013; Vitetta L., Gobe G., 2013). К экзогенным токсинам могут быть отнесены конечные продукты гликирования (AGE — advanced glycation end products), формирующиеся в продуктах питания при их тепловой обработке и накапливающиеся в организме в случае снижения метаболической функции почек. Конечные продукты гликирования вызывают в организме воспалительную реакцию и являются причиной эндотелиальной дисфункции. Консерванты и улучшители вкуса, содержащиеся в готовых продуктах, могут быть источниками фенолов, р-крезола и др. Ферментация таких аминокислот, как фенилаланин и тирозин, микробной флорой кишечника приводит к образованию р-крезола, фенолов, индолов (Anders H.J. et al., 2013).

Индоксил сульфат вызывает в организме воспаление, эндотелиальную дисфункцию (Лукичев Б.Г. и др., 2014), а р-крезол сульфат, воздействуя на моноциты и лимфоциты, приводит к формированию синдрома системной воспалительной реакции (Schepers E. et al., 2007). Абсорбция вышеназванных токсинов в просвете кишечного тракта углеродным сорбентом снижает степень выраженности уремической интоксикации и позволяет в ряде случаев отсрочить начало гемодиализа при хронической уремии (Лукичев Б.Г. и соавт., 1992). В настоящее время удельный вклад кишечника в уремическую интоксикацию при ОПП остается неизученным. Однако клинически важно подчеркнуть, что мочевина и креатинин, не являясь по своей сути уремическими токсинами, тем не менее служат маркерами степени снижения не только экскреторной, но и метаболической функции почек. В современной нефрологии редко когда такие проявления уремии, как перикардит, являются основанием для начала гемодиализа. Гемодиализ начинают обычно до возникновения подобных симптомов в связи с дизволемией или дизэлектролитемией или с целью нормализации КОС. Чаще такие показания возникают у больных с олигурией, при неолигурических вариантах ОПП необходимо ориентироваться на степень выраженности азотемии в сочетании с клиническими симптомами, прежде всего со стороны центральной нервной системы (различные степени угнетения сознания).

Системные осложнения острого повреждения почек. ОПП — это не просто итог развития какого-либо патологического процесса (например, гиповолемии или рабдомиолиза) или индикатор (маркер) тяжести течения болезни. *ОПП само приводит к многочисленным патологическим реакциям в организме, которые определяют нарушение деятельности многих органов и систем, являясь в конечном итоге причиной формирования полиорганной недостаточности* (см. табл. 3.33, *рис. 3.21*).

Синдром системной воспалительной реакции. Инфекционные осложнения. ОПП *per se* активирует экскрессию генов провоспалительных цитокинов в почках

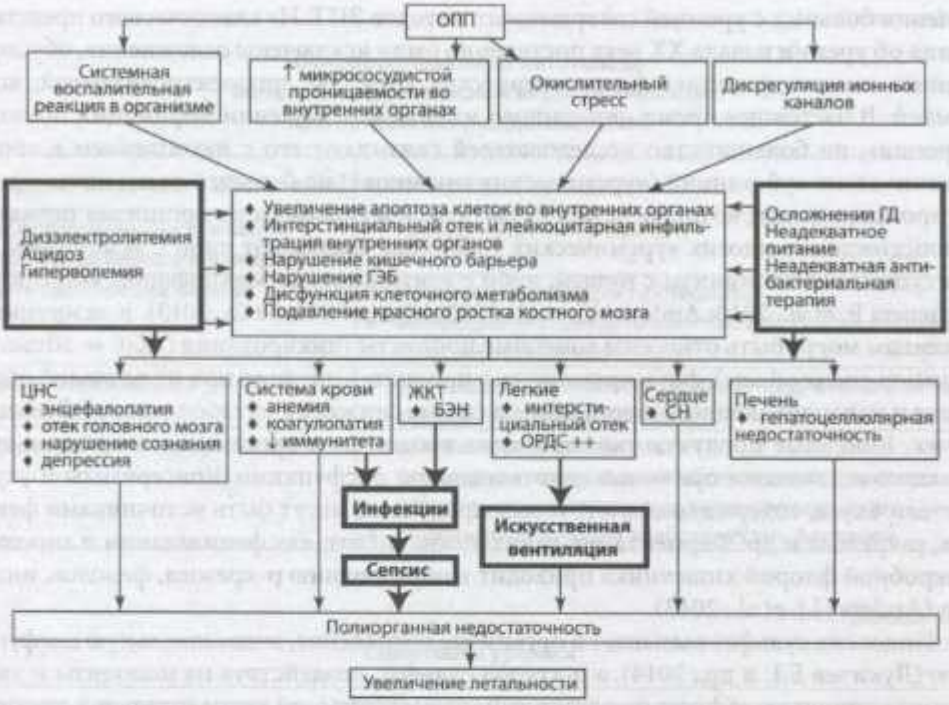


Рис. 3.21. Системные осложнения острого повреждения почек:
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ГД — гемодиализ

(Zager R.A. et al., 2009), легких (Grigoryev D.H. et al., 2008) и в кишечнике (Park S.W. et al., 2011). В норме кишечная стенка выполняет барьерную функцию, препятствуя поступлению в кровь лигандов Toll-подобных рецепторов, цитокинов, бактериальных антигенов. Нарушение барьерной функции кишечника, в основе которого может лежать отек стенки кишечного тракта вследствие гиперволемии, приводит к активации иммунного воспаления в организме (Yap S.C., Lee H.T., 2012). В результате суммации действия всех вышеперечисленных факторов в организме формируется синдром системной воспалительной реакции, который усугубляется под действием ацидемии и которому способствует общая депрессия иммунной защиты при ОПП. Большинство исследователей сосредотачивают свое внимание на изучении сепсиса как причины ОПП, и лишь некоторые авторы касаются проблемы сепсиса как осложнения самого ОПП (Levy E.M. et al., 1996; Mehta R.L. et al., 2011). Невозможно отрицать традиционную точку зрения на то, что воротами для проникновения инфекции в организм больного с ОПП служат сосудистый доступ или нестерильный диализирующий раствор. Однако большинство исследователей в последнее время склоняются к мысли, что в основе инфекционных осложнений при ОПП, в том числе и возникновения сепсиса, лежит нарушение барьерной функции кишечной стенки с последующей транслокацией кишечной микрофлоры и бактериальных эндотоксинов в кровь (Mehta R.L. и соавт., 2011). Сепсис осложняет течение уже сформировавшегося ОПП в 45–56% всех случаев. Его наличие ассоциируется с более частым проведением сеансов гемодиализа (в 70% случаев против 50% у больных с ОПП без сепсиса), более длительными сроками госпитализации

(37 против 25 дней) и более высокой летальностью (44% против 21%) (Levy E.M. et al., 1996; Mehta R.L. et al., 2011). В целом инфекции осложняют течение ОПП у 50–90% больных и в 75% случаев являются непосредственной причиной смерти.

Осложнения со стороны системы крови. Анемия при ОПП может быть проявлением основной патологии (например, гемолиза при тромботических микроангиопатиях) или осложнений (например, при развитии синдрома дессеминированного внутрисосудистого свертывания). Но даже при исключении известных (явных) причин анемии она может развиваться при ОПП *de novo* в 86% случаев (Hu S.L. et al., 2013). По-видимому, ведущий фактор в патогенезе такой анемии при ОПП — синдром системной воспалительной реакции в организме, поскольку уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и sFas (молекула с антиапоптотическими и провоспалительными свойствами) при ОПП повышен, а концентрация эритропоэтина в крови остается в пределах нормы (Goes M.A. et al., 2013). Угнетение эритропоэза под действием провоспалительных цитокинов сочетается с действием других факторов, среди которых следует назвать гемолиз, кровотечения, гемодилюцию и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов. При ОПП отмечается снижение общего количества тромбоцитов, их дисфункция и уменьшение VIII фактора свертывания крови, что часто определяет увеличение времени кровотечения. Коагулопатия способствует развитию желудочно-кишечного кровотечения из острых язвенных дефектов слизистой желудка и тонкого кишечника, возникающих в результате стрессовой ситуации при ОПП в 10–30% случаев (Fiaccadori E. et al., 2001).

Осложнения со стороны центральной нервной системы. Наиболее грозным осложнением со стороны ЦНС при ОПП является отек головного мозга, в основе патогенеза которого лежат дисэлектролитемия и гиперволемия, сочетающиеся с генерализованным увеличением микрососудистой проницаемости. Однако даже вне связи с отеком головного мозга у подавляющего числа больных с ОПП отмечается нарушение высших кортикальных функций, объединяемых термином *энцефалопатия*. Ранее патогенез энцефалопатии при ОПП рассматривали в рамках субклинического отека головного мозга, однако в более поздних исследованиях не было обнаружено увеличения содержания воды в клетках головного мозга. В настоящее время считают, что в основе патогенеза энцефалопатии при ОПП лежат как метаболические, так и токсические причины. При ОПП отмечается снижение потребления аминокислот клетками головного мозга и уменьшение выработки в них энергии. Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к накоплению в мозговой ткани гуанидиновых субстанций (гуанидин, гуанидиносукцинат, метилгуанидин), обладающих токсическим действием на клетки мозга. Однако данные экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют, что энцефалопатию при ОПП нельзя рассматривать исключительно через призму действия «интоксикационного фактора». В клетках головного мозга животных с экспериментальным ОПП увеличен синтез кератинового хемокина и гранулоцит-колониестимулирующего фактора, которые участвуют в хемотаксисе нейтрофилов и вовлечены в патогенез инсульта. В астроцитах содержится внутриклеточный белок цитоскелета — глиальный фибриллярный кислотный протеин (GFAP — glial fibrillary acidic protein), который в норме принимает участие в создании новых контактов между астроцитами, обуславливая тем самым эффективность передачи информации. При ОПП отмечается увеличение экспрессии данного протеина в мозолистом теле, в котором содержат-

ся аксоны, распределяющие поступающую информацию извне между двумя полушариями головного мозга (Liu M. et al., 2008). Возможно, что образование новых неупорядочных контактов между отростками астроцитов приводит к нарушению высших корковых функций центральной нервной системы.

Осложнения со стороны дыхательной системы. Гиперволемия является важным, но не единственным фактором патогенеза интерстициального (некардиогенного) отека легких при ОПП. Например, у 78% больных с неолигурической радиоконтрастной нефропатией потребовалось проведение искусственной вентиляции легких, хотя у них отсутствовала перегрузка объемом и указания на какие-либо заболевания легких в прошлом (Levy E.M. et al., 1996). Интенсификация гемодиализа путем увеличения частоты процедур или применение продленной вено-венозной гемодиафильтрации в ряде случаев не способны предотвратить развитие интерстициального отека легких у больных с ОПП (Bellomo R. et al., 2009). В экспериментальных исследованиях на животных было отмечено, что даже в отсутствие гиперволемии в легких отмечается увеличение микрососудистой проницаемости по отношению к альбумину, наблюдается сладж-феномен эритроцитов в капиллярах и, как итог, интерстициальный отек. Непосредственными механизмами некардиального отека легких при ОПП являются нарушение деятельности эпителиальных натриевых каналов, снижение активности Na^+-K^+-АТФазы и водных каналов (аквапоринов-5) вследствие повреждающего действия цитокинов с провоспалительной активностью и хемокинов: IL-6, IL-10, эндотелина, сывороточного амилоида-3, синтез которых активирован в легочной ткани при ОПП (Hassoun H.T. et al., 2007; Grigoryev D.H. et al., 2008; Ko G.J. et al., 2009). В результате действия медиаторов повреждения и дисфункции эпителиальных натриевых каналов и аквапоринов развивается экссудация альбумина в просвет альвеол, инфильтрация интерстиция нейтрофилами и формируется патологический процесс, идентифицируемый в клинике как ОРДС (Grigoryev D.H. et al., 2008; Hassoun H.T. et al., 2007). В данной ситуации единственно эффективными мерами терапевтического воздействия могут оказаться сорбционные технологии (ABYLCAP-терапия и др.).

Осложнения со стороны сердца и печени. В сердечной мышце при ОПП увеличивается экспрессия генов провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α), развивается апоптоз кардиомиоцитов и формируется сердечная недостаточность (Kelly K.J., 2003). В печени при ОПП отмечается накопление нейтрофилов, которые инфильтрируют перипортальные пространства, в паренхиме возрастает синтез субстанций окислительного стресса и снижается концентрация антиоксидантов; в результате формируется гепатоцеллюлярная печеночная недостаточность (Golab F. et al., 2009).

Заключение. ОПП представляет собой системный процесс, который оказывает дистанционное влияние практически на все органы и системы организма. В патогенезе системных осложнений при ОПП «уремические токсины» играют далеко не ведущую роль. По-видимому, нарушение неэкскреторных функций почек способно активировать патологические реакции во внутренних органах организма. Суть этих реакций заключается в активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, нарушении деятельности многочисленных каналов наружной клеточной оболочки, депрессии внутриклеточного метаболизма на уровне митохондрий (эндоплазматический ретикулярный стресс). В результате развивается не только дисфункция клеток, но и их гибель через активацию механизмов внешнего апоптоза.

Клинически подобный патофизиологический сценарий предстает в виде полиорганной недостаточности, ведущей к увеличению летальности при ОПП (см. рис. 3.21). Структура осложнений у больных с ОПП, нуждающихся в начале ЗПТ, представлена в 60% случаев олигурией, в 10% — гиперкалиемией, в 35% — ацидозом, в 45% — отеком внутренних органов. Вентиляционная поддержка необходима у 74% больных, а 83% больных нуждаются в применении вазопрессоров. При проведении ЗПТ в 65% случаев выявляется гипофосфатемия, в 23% — гипокалиемия, в 0,4% — дисэквилибриум-синдром (Bellomo R. et al., 2009).

Клинический прогноз и исходы острого повреждения почек. Этап выздоровления при ОПП начинается с увеличения количества отделяемой мочи с постепенным снижением азотемии и в большинстве нетяжелых случаев с «полным» восстановлением первоначальной функции почек. Сроки восстановления базальной функции почек при ОПП очень индивидуальны и зависят от этиологии и длительности воздействия первичного инсульта, продолжительности периода олигурии, коморбидной патологии и ее тяжести, проведения ЗПТ, осложнений, возникающих в ходе лечения. При нетяжелом ишемическом ОТН восстановление функции почек занимает от 7 до 21 дня. Полагают, что в этих случаях происходит внутриклеточная деструкция цитоскелета эпителиоцита проксимального канальца с редистрибьюцией Na^+-K^+-АТФазы от базолатеральной к апикальной части клеточной мембраны, однако апоптоз и некроз клеток не развиваются. В результате функция почек восстанавливается быстрее и в более полном объеме. Среди нефрологов прочно укоренилось мнение, что в нетяжелых случаях ОПП, особенно при неолигурических вариантах или при успешном разрешении постренального ОПП, когда функция почек восстанавливается «полностью» (нормализация СКФ), отдаленный прогноз как для функционального состояния почек, так и для жизни всегда благоприятный. Однако данные экспериментальных исследований показали, что у животных (крысы) с ишемическим ОТН после «полного» восстановления базальной функции почек в последующем наблюдается развитие артериальной гипертензии, в почечной ткани отмечается увеличение экспрессии TGF-β_1 и ангиотензина II, формирование интерстициального фиброза, уменьшение плотности капилляров, расширение канальцев и утолщение их базальной мембраны (Basile D.P. et al., 2012). Следует принять во внимание хорошо известный факт, что «полное» восстановление функции почек, оцениваемое в клинике по уровню СКФ, не соответствует степени морфологической реституции органа. При полной гибели части нефронов оставшиеся гипертрофируются, в них развивается гиперфильтрация, и СКФ, оценивающая суммарную функцию всех нефронов, оказывается нормальной. Данные эпидемиологических проспективных исследований последних лет существенным образом поколебали мнение клиницистов, основанное на оценке физического статуса больного во время его нахождения в стационаре. 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-й стадии ХБП (Jones J. et al., 2012). Примерно у 10% детей, перенесших ОПП, через 1–3 года формируется ХБП (Mammen C. et al., 2012). В результате развития ОПП в почке формируется «своеобразный плацдарм» для развития ХБП, заключающийся в активации механизмов эпителиально-мезенхимальной транс-

дифференциации эпителиоцитов проксимальных канальцев в гладкомышечные фибробласты с интенсификацией процессов фиброзирования тубулоинтерстиция. Риск развития ХБП у пациентов, которые имели нормальную функцию почек до возникновения ОПП и в последующем восстановили ее до базальных значений в течение короткого периода (90 дней), особенно высок в первые 2–3 года (Bucaloiu I.D. et al., 2012; Jones J. et al., 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 (ДИ 95% 1,91–5,03) (Coca S.G. et al., 2012). Данное обстоятельство диктует необходимость, во-первых, организации динамического (диспансерного) наблюдения; во-вторых, осуществления комплекса мероприятий по нефропротекции, а в-третьих, понимания проблемы организаторами здравоохранения при проспективном планировании потребности в ЗПТ (*рис. 3.22*).

Особенно существенными факторами риска в отношении как формирования ТПН, так и летальности являются пожилой возраст пациентов, наличие предсуществующей ХБП и тяжесть течения самого ОПП, требующего проведения ЗПТ. Больные 67 лет и старше после перенесенного ОПП имеют риск развития ТПН в течение ближайших 2 лет в 6,7 раза выше, чем пациенты более молодого возраста (Ishani A. et al., 2012). Среди всех случаев госпитального ОПП больные с предшествующей ХБП составляют от 30 до 70%. Неудивительно, что такие пациенты при развитии ОПП чаще нуждаются в гемодиализной терапии (Hsu C.Y. et al., 2009). Больные с ХБП,



Рис. 3.22. Исходы острого повреждения почек.
* — необходимо динамическое наблюдение и проведение нефропротективной терапии

у которых развивается ОПП, требующее начала гемодиализа, очень часто остаются зависимыми от него, так как у них не восстанавливается даже базальная, низкая функция почек. Гемодиализ помогает справиться со многими осложнениями, возникающими в ходе течения ОПП, поэтому его своевременное начало, под которым следует понимать прежде всего патогенетически обоснованное применение этого метода лечения, безусловно, улучшает прогноз ОПП в целом. Однако дискуссия о необходимости «раннего» начала гемодиализа при ОПП, иногда инициируемая некоторыми специалистами, 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 воздействие на скорость восстановления функции почек. В основе отрицательного влияния гемодиализа на восстановление функции почек могут лежать три фактора: снижение диуреза, эпизоды гипотензии и активация комплемента из-за контакта крови с биосовместимой диализной мембраной. Снижение диуреза происходит из-за ликвидации гиперволемии и интенсивного уменьшения мочевины крови (уменьшение осмотического диуреза). Парадоксально, но более «чувствительными» к воздействию данного фактора оказываются пациенты с неолигурическим вариантом ОПП. Предупредить влияние этого фактора иногда удается с помощью проведения

Таблица 3.49

Факторы, ассоциирующиеся с высокой летальностью у пациентов с острым повреждением почек, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии
(по данным литературы)

Клиническая характеристика пациента		Лабораторные показатели
Исходная	*В ОРИТ*	
• Мужской пол • пожилой возраст (> 60 лет) • нормальный физический статус до госпитализации	*Этиология ОПП* • сепсис и септический шок • кардиогенный шок • гепаторенальный синдром • острый инфаркт миокарда • сердечная недостаточность *Осложнения* • полиорганная недостаточность • искусственная вентиляция легких • артериальная гипотензия или применение вазопрессоров для ее коррекции • тахикардия • нарушения сознания различной степени • олигурия • эпизоды сердечно-легочной реанимации • гиперволемия • сепсис как осложнение	• Метаболический ацидоз или алкалоз • гипербилирубинемия (клинически — желтуха) • гипоальбуминемия • гиперкреатининемия • гипофосфатемия • высокий уровень ФРФ-23 • гипергликемия (инсулинорезистентность)

малоинтенсивных, коротких, но частых сеансов интермиттирующего гемодиализа, либо использование продолжительных вено-венозных процедур гемодиафильтрации. Интрадиализная гипотензия потенциально опасна у больных с ОПП, у которых нарушена автономная система ауторегуляции внутрипочечного кровотока. Даже легкие эпизоды гипотензии могут обусловить дополнительное ишемическое повреждение почечной ткани. Проблема биосовместимости мембран для гемодиализа во многом потеряла свою актуальность в связи с разработкой и применением в последние годы исключительно синтетических или полусинтетических материалов для их изготовления. Но нельзя забывать о контакте крови с артериовенозными магистралями и о применении плазмофильтров. Особенно это касается пациентов с аутоиммунными гломерулопатиями, например, АНЦА-ассоциированными васкулитами. Активированные фракции комплемента в результате контакта крови с мембраной праймируют нейтрофилы, что приводит к нейтрофильной инфильтрации почечной паренхимы, активации воспаления и фиброзирования. Гемодиализ обычно применяют при осложненном течении ОПП в олигурической стадии. Поэтому неудивительно, что у больных, перенесших ОПП, потребовавшее лечение гемодиализом в течение 8-летнего срока наблюдения риск смерти оказывается в 2 раза выше, а риск формирования ХБП 4-й и 5-й стадии в 28 раз выше по сравнению с контрольной группой (без ОПП) (Lo L.J. et al., 2009).

Смертность при ОПП и в наши дни остается высокой. При менее тяжелых формах ОПП, которые не требуют наблюдения в ОРИТ, летальность составляет 15–30%. При тяжелом течении ОПП, требующем наблюдения в ОРИТ, летальность достигает 40–60% (Schiffl H., 2006). Факторы, ассоциирующиеся с высокой летальностью у пациентов с ОПП, находящихся на лечении в ОРИТ, по данным различных источников, приведены в *табл. 3.49.*

Литература

1. *Бурах М.П., Акимов А.Б., Степанов Э.П.* Эхография почки и ее чашечно-лоханочного комплекса в сопоставлении с данными анатомического и рентгенологического исследований // Арх. пат. гистол. эмбриол. — 1989. — Т. 97. — № 9. — P. 82–87.
2. *Вандер А.* Физиология почек. — СПб.: Питер, 2000. — С. 256.
3. *Вельков В.В.* NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. — 2011. — Т. 38. — № 2. — С. 90–100.
4. *Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л.* Цистатин С в современной медицине // Нефрология. — 2012. — Т. 16. — № 1. — С. 22–39.
5. *Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В. и соавт.* Индоксил-сульфат при хронической болезни почек // Нефрология. — 2014. — Т. 18. — № 1. — С. 25–32.
6. *Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и соавт.* 10-летний опыт применения энтеросорбентов для лечения хронической почечной недостаточности // Тер. архив. — 1992. — Т. 8. — С. 52–57.
7. *Минеев В.Н.* Diagnosis ex juvantibus — место в современной диагностике заболеваний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2013. — Т. 4. — № 66. — С. 51–62.

8. *Михайловская М., Шерстобитов М.* Толковый словарь англоязычных терминов медико-биологической статистики. — 2009. URL: http://www.statsoft.ru/coordination/news/news_detail.php.
9. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и соавт.* Роль некоторых биомаркеров в оценке характера почечного повреждения у пациентов с хроническими гломерулопатиям // Нефрология. — 2013. — Т. 17. — № 1. — С. 60–69.
10. *Серов В.В.* Общепатологические подходы к познанию болезни. — М.: Медицина, 1999. — С. 304.
11. *Смирнов А.В.* Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к медицине формата П4 // Нефрология. — 2011. — Т. 15 —№ 2. — С. 11–19.
12. *Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Суглобова Е.Д. и соавт.* Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината // Тер. архив. — 2013. — Т. 85. — № 1. — С. 69–75.
13. *Тареев Е.М.* Нефриты. — М.: Медицина, 1958.
14. *Abuelo J.G.* Normotensive ischemic acute renal failure // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — № 8. — P. 797–805.
15. *Akram A.R., Singanayagam A., Choudhury G. et al.* Incidence and prognostic implications of acute kidney injury on admission in patients with community-acquired pneumonia // Chest. — 2010. — Vol. 138. — № 4. — P. 825–32.
16. *Alge J.L., Karakala N., Neely B.A.* Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 8. — № 2. — P. 184–193.
17. *Allon M.* Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management // J. Am. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 6. — № 4. — P. 1134–1142.
18. *Amanzadeh J., Reilly R.F. Jr.* Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — Vol. 2. — № 3. — P. 136–148.
19. *Anders H.J., Andersen K., Stecher B.* The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease // Kidney Int. — 2012. — Vol. 83. — № 6. — P. 1010–1016.
20. *Anderson R.J., Linas S.L., Berns A.S. et al.* Nonoliguric acute renal failure // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — № 20 — P. 1134–1138.
21. *Arora P., Rajagopalam S., Ranjan R. et al.* Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — № 5. — P. 1266–1273.
22. *Basi S., Pupim L.B., Simmons E.M. et al.* Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2005. — Vol. 289. — № 2. — P. F259–264.
23. *Basile D.P., Leonard E.C., Beal A.G. et al.* Persistent oxidative stress following renal ischemia-reperfusion injury increases ANG II hemodynamic and fibrotic activity // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2012. — Vol. 302. — № 11. — P. 1494–1502.
24. *Batlle D.C., Arruda J.A., Kurtzman N.A.* Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — № 7. — P. 373–380.
25. *Bellomo R., Cass A., Cole L. et al.* Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — № 17. — P. 162–738.

26. *Benozzi L., Cappelli G., Granito M. et al.* Contrast-enhanced sonography in early kidney graft dysfunction // Transplant. Proc. — 2009. — Vol. 41. — № 4. — P. 121–145.
27. *Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmouder R. et al.* Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // Nat. Biotechnol. — 2010. — Vol. 28. — № 5. — P. 436–440.
28. *Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. et al.* Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76. — № 4. — P. 422–427.
29. *Brusselaers N., Monstrey S., Colpaert K. et al.* Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. — 2010. — Vol. 36. — № 6. — P. 915–925.
30. *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. — Vol. 81. — № 5. — P. 477–485.
31. *Carvounis C.P., Nisar S., Guro-Razuman S.* Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — № 6. — P. 2223–2229.
32. *Chawla L.S., Dommu A., Berger A. et al.* Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study // Nephron Clin. Pract. — 2008. — Vol. 110. — № 3. — P. 145–150.
33. *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. — Vol. 16. — № 11. — P. 3365–3370.
34. *Chertow G.M., Lazarus J.M., Christiansen C.L. et al.* Preoperative renal risk stratification // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — № 4. — P. 878–884.
35. *Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E. et al.* Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 104. — № 4. — P. 343–348.
36. *Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R.* Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Kidney Int. — 2012. — Vol. 81. — № 5. — P. 442–448.
37. *Conti M., Moutereau S., Zater M. et al.* Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44. — № 3. — P. 288–291.
38. *Coppolino G., Presta P., Saturno L. et al.* Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery // J. Nephrol. — 2013. — Vol. 26. — № 1. — P. 32–40.
39. *Daher E.F., Silva Junior G.B., Santos S.Q.* Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country // Clin. Nephrol. — 2012. — Vol. 78. — № 6. — P. 449–455.
40. *Dalfino L., Tullo L., Donadio I. et al.* Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34. — № 4. — P. 707–713.
41. *de Jong N., Ten Cate F., Lancée C.T.* Principles and recent developments in ultrasound contrast agents // Ultrasonics. — 1991. — Vol. 29. — № 4. — P. 324–330.
42. *Demirjian S., Teo B.W., Guzman J.A. et al.* Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — № 11. — P. 3508–3514.
43. *Dinda A.K., Saxena S., Guleria S. et al.* Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1997. — Vol. 57. — № 3. — P. 203–208.

44. *Duong J.K., Furlong T.J., Roberts D.M. et al.* The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): Case series and formulation of a model of pathogenesis // Drug Saf. — 2013. — Apr 7. Epub ahead of print.
45. *Edelstein C.L.* Biomarkers in Kidney Disease. — Elsevier Inc., 2011.
46. *Emmett M.* Anion-gap interpretation: the old and the new // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — Vol. 2. — № 1. — P. 4–5.
47. *Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al.* Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function // Kidney Int. — 2011. — Vol. 79. — № 10 — P. 1119–1130.
48. *Espinel C.H.* The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure // JAMA. — 1976. — Vol. 236. — № 6. — P. 579–581.
49. *Fang C., Mao J., Dai Y. et al.* Fluid management of hypernatraemic dehydration to prevent cerebral oedema: a retrospective case control study of 97 children in China // J. Paediatr. Child. Health. — 2010. — Vol. 46. — № 6. — P. 301–303.
50. *Fang Y., Ding X., Zhong Y. et al.* Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population // Blood Purif. — 2010. — Vol. 30. — № 2. — P. 120–126.
51. *Feest T.G., Round A., Hamad S.* Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study // BMJ. — 1993. — Vol. 306. — № 6876. — P. 481–483.
52. *Fiaccadori E., Maggiore U., Cabassi A. et al.* Nutritional evaluation and management of AKI patients // J. Ren. Nutr. — 2013. — Vol. 23. — № 3. — P. 255–258.
53. *Fiaccadori E., Maggiore U., Clima B. et al.* Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure // Kidney Int. — 2001. — Vol. 59. — № 4. — P. 1510–1519.
54. *Figge J., Jabor A., Kazda A. et al.* Anion gap and hypoalbuminemia // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26. — № 11. — P. 1807–1810.
55. *Figge J., Mydosh T., Fencl V.* Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up // J. Lab. Clin. Med. — 1992. — Vol. 120. — № 5. — P. 713–719.
56. *Fish E.M., Molitoris B.A.* Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 330. — № 22. — P. 1580–1588.
57. *Fong J., Khan A.* Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care // Can. Fam. Physician. — 2012. — Vol. 58. — № 2. — P. 158–162.
58. *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. — Vol. 73. — № 4. — P. 391–398.
59. *Fuiano G., Mazza G., Comi N. et al.* Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 35. — № 3. — P. 448–457.
60. *Furukawa S., Takaya A., Nakagawa T. et al.* Fatal hypernatremia due to drinking a large quantity of shoyu (Japanese soy sauce) // J. Forensic Leg. Med. — 2011. — Vol. 18. — № 2. — P. 91–92.
61. *Gatt M., Reddy B.S., MacFie J.* Review article: bacterial translocation in the critically ill — evidence and methods of prevention // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25. — № 7. — P. 741–757.
62. *Gattas D.J., Dan A., Myburgh J. et al.* Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch. — (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy // Intensive Care Med. — 2013. — Vol. 39. — № 4. — P. 558–568.

63. *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. — Vol. 5. — № 2. — P. 102–108.
64. *Godwin J.G., Ge X., Stephan K.* Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2010. — Vol. 107. — № 32. — P. 14339–14344.
65. *Góes M.A., Iizuka I.J., Quinto B.M. et al.* Serum soluble — fas, inflammation, and anemia in acute kidney injury // Artif. Organs. — 2013. — 10.1111/aor.12019.
66. *Goh K.P.* Management of hyponatremia // Am. Fam. Physician. — 2004. — Vol. 69. — № 10. — P. 2387–2394.
67. *Golab F., Kadkhodaee M., Zahmatkesh M. et al.* Ischemic and non-ischemic acute kidney injury cause hepatic damage // Kidney Int. — 2009. — Vol. 75. — № 8. — P. 783–792.
68. *Grams M.E., Estrella M.M., Coresh J. et al.* Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 6. — № 5. — P. 966–973.
69. *Griffin M.R., Yared A., Ray W.A.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons // Am. J. Epidemiol. — Vol. 151. — № 5. — P. 488–496.
70. *Grigoryev D.N., Liu M., Hassoun H.T. et al.* The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — № 3. — P. 547–558.
71. *Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A.* Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — Vol. 59. — № 4. — P. 582.
72. *Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al.* Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 4. — № 5 — P. 873.
73. *Hassoun H.T., Grigoryev D.N., Lie M.L. et al.* Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2007. — Vol. 293. — № 1. — P. F30–40.
74. *Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J. et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — № 3. — P. 1115–1122.
75. *Herget-Rosenthal S., Poppen D., Hüsing J. et al.* Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — № 3. — P. 552–558.
76. *Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R. et al.* High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database // J. Card. Fail. — 2007. — Vol. 13. — № 6. — P. 1180–1186.
77. *Hsu C.Y., McCulloch C.E., Fan D. et al.* Community-based incidence of acute renal failure // Kidney Int. — 2007. — Vol. 72. — № 2. — P. 208–212.
78. *Hsu R.K., McCulloch C.E., Dudley R.A. et al.* Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI // J. Am. Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 24. — № 1. — P. 37–42.
79. *Hu S.L., Said F.R., Epstein D. et al.* The impact of anemia on renal recovery and survival in acute kidney injury // Clin. Nephrol. — 2013. — Vol. 79. — № 3. — P. 221–228.
80. *Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 45. — № 3. — P. 531–539.
81. *Hung Y.M., Lin S.L., Hung S.Y.* Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography // World J. Cardiol. — 2012. — Vol. 4. — № 5. — P. 157–172.

82. *Hwang S.J., Haas M., Harris H.W. Jr. et al.* Transport defects of rabbit medullary thick ascending limb cells in obstructive nephropathy // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — № 1. — P. 21–28.
83. *Ikee R., Kobayashi S., Hemmi N. et al.* Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 46. — № 4. — P. 603–609.
84. *Imanishi M., Tsuji T., Nakamura S. et al.* Prostaglandin I (2)/E (2) ratios in unilateral renovascular hypertension of different severities // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — № 1. — P. 23–29.
85. *Ishani A., Xue J.L., Himmelfarb J.* Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly // J. Am. Soc Nephrol. — 2009. — 20. — № 1. — P. 223–228.
86. *Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al.* Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — № 9689. — P. 543–550.
87. *Jakobsen J.A., Oyen R., Thomsen H.S. et al.* Safety of ultrasound contrast agents // Eur. Radiol. — 2005. — Vol. 15. — № 3. — P. 941–945.
88. *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. — Vol. 60. — № 3. — P. 402–408.
89. *Kalantarinia K.* Novel imaging techniques in acute kidney injury // Curr. Drug Targets. — 2009. — Vol. 10. — № 12. — P. 1184–1189.
90. *Kato A., Hishida A., Kobayashi S. et al.* Glomerular alterations in experimental oliguric and nonoliguric acute renal failure // Ren. Fail. — 1993. — Vol. 15. — № 2. — P. 215–224.
91. *Kaul S., Senior R., Dittrich H. et al.* Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — № 3. — P. 785–792.
92. *Kellum J.A., Song M., Venkataraman R.* Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis // Chest. — 2004. — Vol. 125. — № 1. — P. 243–248.
93. *Kelly K.J.* Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — № 6. — P. 1549–1558.
94. *Kitamoto Y., Tomita M., Akamine M. et al.* Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell // Nephron. — 1993. — Vol. 64. — № 1. — P. 32–36.
95. *Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T.* Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient // Blood Purif. — 2009. — Vol. 28. — № 2. — P. 75–83.
96. *Köhler H., Wandel E., Brunck B.* Acanthocyturia — a characteristic marker for glomerular bleeding // Kidney Int. — 1991. — Vol. 40. — № 1. — P. 115–20.
97. *Kokkoris S., Pipili C, Grapsa E.* Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: A review // Ren. Fail. — 2013. — Vol. 35. — № 4. — P. 579–591.
98. *Koyner J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R. et al.* Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010 — Vol. 5. — № 12. — P. 2154–2165.
99. *Kraut J.A., Madias N.E.* Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — № 1. — P. 162–174.

100. *Kraut J.A., Madias N.E.* Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach // Nat. Rev. Nephrol. — 2012. — Vol. 8. — № 10. — P. 589–601.
101. *Kushner F.* Total parenteral nutrition-associated metabolic acidosis // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. — 1986. — Vol. 10. — № 3. — P. 306–310.
102. *Lafrance J.P., Miller D.R.* Acute kidney injury associates with increased long—term mortality // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21. — № 2. — P. 345–352.
103. *Lafrance J.P., Miller D.R.* Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2009. — Vol. 18. — № 10. — P. 923–931.
104. *Lapi F., Azoulay L., Yin H. et al.* Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study // BMJ. — 2013. — Vol. 346. — № e8525.
105. *Leaf D.E., Waikar S.S., Wolf M. et al.* Dysregulated mineral metabolism in patients with acute kidney injury and risk of adverse outcomes // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2013. — Vol. 79. — № 4. — P. 491–498.
106. *Leaf D.E., Wolf M., Stern L.* Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25. — № 4. — P. 1335–1337.
107. *Leaf D.E., Wolf M., Waikar S.S. et al.* FGF-23 levels in patients with AKI and risk of adverse outcomes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2012. — Vol. 7. — № 8. — P. 1217–1223.
108. *Lee J.H., Arcinue E., Ross B.D.* Brief report: organic osmolytes in the brain of an infant with hypernatremia // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — № 7. — P. 439–442.
109. *Lehman L.W., Saeed M., Moody G. et al.* Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients // Comput. Cardiol. — 2010. — Vol. 37. — P. 1095–1098.
110. *Lerman L.O., Textor S.C., Grande J.P.* Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2009. — Vol. 52. — № 3. — P. 196–203.
111. *Lettgen B., Wohlmuth A.* Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children // Pediatr. Nephrol. — 1995. — Vol. 9. — № 4. — P. 435–437.
112. *Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I.* The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — № 19. — P. 1489–1494.
113. *Liangos O., Rao M., Balakrishnan V.S. et al.* Relationship of urine output to dialysis initiation and mortality in acute renal failure // Nephron Clin. Pract. — 2005. — Vol. 99. — № 2. — P. 56–60.
114. *Liangos O., Wald R., O'Bell J.W. et al.* Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 1. — № 1. — P. 43–51.
115. *Liaño F., Junco E., Pascual J.* The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group // Kidney Int. Suppl. — 1998. — Vol. 66. — P. 16–24.
116. *Liaño F., Pascual J.* Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group // Kidney Int. — 1996. — Vol. 50. — № 3. — P. 811–818.

117. *Liu M., Liang Y., Chigurupati S. et al.* Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — № 7. — P. 1360–1370.
118. *Llach F., Felsenfeld A.J., Haussler M.R.* The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — № 3. — P. 117–123.
119. *Lo L.J., Go A.S., Chertow G.M. et al.* Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease // Kidney Int. — Vol. 76. — № 8. — P. 893–899.
120. *López-Gómez 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. — Vol. 3. — № 3. — P. 674–681.
121. *Lorenzen J.M., Kielstein J.T., Hafer C. et al.* Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 6. — № 7. — P. 1540–1546.
122. *Macedo E., Malhotra R., Bouchard J. et al.* Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients // Kidney Int. — 2011. — Vol. 80. — № 7. — P. 760–767.
123. *Macedo E., Malhotra R., Claure-Del Granado R. et al. Defining* urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — № 2. — P. 509–515.
124. *MacFie J., O'Boyle C., Mitchell C.J. et al.* Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity // Gut. — 1999. — Vol. 45. — № 2. — P. 223–228.
125. *Mailloux L.U., Napolitano B., Bellucci A.G. et al.* Renal vascular disease causing end — stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 24. — № 4. — P. 622–629.
126. *Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al.* Abdominal compartment syndrome: it's time to pay attention! // Intensive Care Med. — 2006. — Vol. 32. — № 11. — P. 1912–1914.
127. *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. — Vol. 59. — № 4. — P. 523–530.
128. *Mann B., Hartner A., Jensen B.L. et al.* Acute upregulation of COX-2 by renal artery stenosis // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2011. — Vol. 280. — № 1. — P. 119–125.
129. *Marinella M.A.* The refeeding syndrome and hypophosphatemia // Nutr. Rev. — 2003. — Vol. 61. — № 9. — P. 320–323.
130. *Marinella M.A.* Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology // J. Support Oncol. — 2009. — Vol. 7. — № 1. — P. 11–16.
131. *Matsui K., Kamijo-Ikemori A., Hara M. et al.* Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury // Clin. Exp. Nephrol. — 2011. — Vol. 15. — № 2. — P. 220–225.
132. *Mattu A., Brady W.J., Robinson D.A.* Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia // Am. J. Emerg. Med. — 2000. — Vol. 18. — № 6. — P. 721–729.
133. *McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — № 5. — P. 368–375.

134. *Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44. — № 7. — P. 1393–1399.
135. *Mehta L., Bouchard J., Soroko S.B. et al.* Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease // Intensive Care Med. — 2011. — Vol. 37. — № 2. — P. 241–248.
136. *Meyrier A., Hill G.S., Simon P.* Ischemic renal diseases: new insights into old entities // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54. — № 1. — P. 2–13.
137. *Miller T.R., Anderson R.J., Linas S.L.* Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study // Ann. Intern. Med. — 1978. — Vol. 89. — № 1. — P. 47–50.
138. *Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A.* Preparing for precision medicine // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — № 6. — P. 489–491.
139. *Moder K.G., Hurley D.L.* Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature // Mayo Clin. Proc. — 1990. — Vol. 65. — № 12. — P. 1587–1594.
140. *Moghazi S., Jones E., Schroepple J. et al.* Correlation of renal histopathology with sonographic findings // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — № 4. — P. 1515–1520.
141. *Moritz M.L., Ayus J.C.* The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update // Nephrol. Dial. Trans. — 2003. — Vol. 18. — № 12. — P. 2486–2491.
142. *Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M. et al.* Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival // Kidney Int. — 2010. — Vol. 77. — № 6. — P. 527–535.
143. *Murugan R., Weissfeld L., Yende S. et al.* Association of statin use with risk and outcome of acute kidney injury in community—acquired pneumonia // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2012. — Vol. 7. — № 6. — P. 895–905.
144. *Nanji A.J.* Increased fractional excretion of sodium in prerenal azotemia: need for careful interpretation // Clin. Chem. — 1981. — Vol. 27. — № 7. — P. 1314–1315.
145. *Nash K., Hafeez A., Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39. — № 5. — P. 930–936.
146. *Nickolas T.L., Schmidt-Ott K.M., Canetta P. et al.* Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59. — № 3. — P. 246–255.
147. *Niizeki T., Takeishi Y., Sasaki T. et al.* Usefulness of albuminuria as a prognostic indicator in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 111. — № 8. — P. 1180–1186.
148. *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.
149. *Nowak A., Breidthardt T., Dejung S. et al.* Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Vol. 18. — № 419. — P. 67–72.
150. *Noyez L., Plesiewicz I., Verheugt F.W.* Estimated creatinine clearance instead of plasma creatinine level as prognostic test for postoperative renal function in patients

undergoing coronary artery bypass surgery // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2006. — Vol. 29. — № 4. — P. 461–465.

151. *Onishi S., Yoshino S.* Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly // Intern. Med. — 2006. — Vol. 45. — № 4. — P. 207–210.
152. *Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P.* Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // Biochem. J. — 2000. — 348. — P. 607–614.
153. *Pépin M.N., Bouchard J., Legault L. et al.* Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment // Am. J. Kidney Dis. — 2007. — Vol. 50. — № 4. — P. 566–573.
154. *Perazella M.A., Coca S.G.* Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2012. — Vol. 7. — № 1. — P. 167–174.
155. *Perazella M.A., Coca S.G., Hall I.E. et al.* Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 5. — № 3. — P. 402–408.
156. *Perazella M.A., Coca S.G., Kanbay M. et al.* Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — № 6. — P. 1615–1619.
157. *Pérez-Gutthann S., García-Rodríguez L.A., Raiford D.S. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156. — № 21. — P. 2433–2439.
158. *Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367. — № 2. — P. 124–134.
159. *Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States // Ann. Fam. Med. — 2011. — Vol. 9. — № 5. — P. 423–430.
160. *Platt J.F., Rubin J.M., Ellis J.H.* Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis // Radiology. — 1991. — Vol. 179. — № 2. — P. 419–423.
161. *Platt J.F., Rubin J.M., Ellis J.H.* Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters // Radiology. — 1997. — Vol. 203. — № 1. — P. 82–86.
162. *Prakash A., Tan G.J., Wansaicheong G.K.* Contrast enhanced ultrasound of kidneys. Pictorial essay // Med. Ultrason. — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 150–156.
163. *Rahman S.N., Conger J.D.* Glomerular and tubular factors in urine flow rates of acute renal failure patients // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 23. — № 6. — P. 788–793.
164. *Raisinghani A., Rafter P., Phillips P. et al.* Microbubble contrast agents for echocardiography: rationale, composition, ultrasound interactions, and safety // Cardiol. Clin. — 2004. — Vol. 22. — № 2. — P. 171–180.
165. *Rim M.Y., Ro H., Kang W.C. et al.* The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — Vol. 60. — № 4. — P. 576–582.
166. *Rivera F., López-Gómez J.M., Pérez-García R.* Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — № 3. — P. 898–904.

167. *Rocktaeschel J., Morimatsu H., Uchino S. et al.* Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology [Статья]. — 2002. — Vol. 7. — № 4. — P. 60–66.
168. *Romero J.R., Frey J.L., Schwamm L.H. et al.* Cerebral ischemic events associated with bubble study for identification of right to left shunts // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — № 7. — P. 2343–2348.
169. *Saikumar J., Hoffmann D., Kim T.M. et al.* Expression, circulation and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury // Toxicol. Sci. — 2012. — Vol. 129. — № 2 — P. 256–267.
170. *Satish R., Gokulnath G.* Serum magnesium in recovering acute renal failure // Indian. J. Nephrol. — 2008. — 18. — № 3. — P. 101–104.
171. *Schepers E., Glorieux G., Vanholder R.* The gut: the forgotten organ in uremia? // Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — № 2. — P. 130–136.
172. *Schepers E., Meert N., Glorieux G. et al.* P-cresylsulphate, the main *in vivo* metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production // Nephrol. Dial. Trans. — 2007. — Vol. 22. — № 2. — P. 592–596.
173. *Schetz M., Vanhorebeek I., Wouters P.J. et al.* Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients [Статья]. — 2008. — Vol. 19. — № 3. — P. 571–578.
174. *Schiffl H.* Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients // Nephrol. Dial. Trans. — 2006. — Vol. 21. — № 5. — P. 1248–1252.
175. *Schissler M.M., Zaidi S., Kumar H. et al.* Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury // Nephrology (Carlton). — 2013. — Vol. 18. — № 3. — P. 183–187.
176. *Schneider A., Johnson L., Goodwin M. et al.* Bench-to-bedside review: contrast enhanced ultrasonography — a promising technique to assess renal perfusion in the ICU // Crit. Care. — 2011. — Vol. 15. — № 3. — P. 157.
177. *Schumann G.B., Greenberg N.F.* Usefulness of macroscopic urinalysis as a screening procedure. A preliminary report // Am. J. Clin. Pathol. — 1979. — Vol. 71. — № 4. — P. 452–456.
178. *Schwenger V., Korosoglou G., Hinkel U.P. et al.* Real-time contrast-enhanced sonography of renal transplant recipients predicts chronic allograft nephropathy // Am. J. Transplant. — 2006. — Vol. 6. — № 3. — P. 609–615.
179. *Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L. et al.* Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0,9% saline compared to Plasma-Lyte // Ann. Surg. — 2012. — Vol. 255. — № 5. — P. 821–829.
180. *Shema-Didi L., Ore L., Geron et al.* Is anemia at hospital admission associated with in-hospital acute kidney injury occurrence? // Nephron. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 115. — № 2. — P. 168–175.
181. *Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T. et al.* Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 5. — № 2. — P. 1497–1505.
182. *Sterns H., Hix J.K., Silver S.* Treatment of hyponatremia // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2010. — Vol. 19. — № 5. — P. 493–498.
183. *Stewart P.A.* Modern quantitative acid-base chemistry // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1983. — Vol. 61. — № 12. — P. 1444–1461.

184. *Strange K.* Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system // J. Am. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 3. — № 1. — P. 12–27.
185. *Sushrut S., Waikar J., Bonventre V.* Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury // Nephron Clin. Pract. — 2008. — Vol. 109. — № 4. — P. 192–197.
186. *Sutton T.A., Fisher C.J., Molitoris B.A.* Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — № 5. — P. 1539–1549.
187. *Tesch G.H.* Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective // Nephrology (Carlton.). — 2010. — Vol. 15. — № 6. — P. 609–616.
188. *Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V.* Acute renal failure // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — № 22. — P. 1448–1460.
189. *Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al.* A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — № 1. — P. 162–168.
190. *Tsai J.J., Yeun J.Y., Kumar V.A. et al.* Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 46. — № 5. — P. 820–829.
191. *Tsigou E., Psallida V., Demponeras C.* Role of new biomarkers: Functional and structural damage // Crit. Care Res. Pract. — 2013. — id 361078. — 13 p.
192. *Tublin M.E., Bude O., Platt J.F. et al.* Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? // AJR Am. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 180. — № 4. — P. 885–892.
193. *Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — № 7. — P. 813–818.
194. *Urso C., Brucculeri S., Caimi G.* Hyponatremia and physical exercise // Clin. Ter. — 2012. — Vol. 163. — № 5. — P. e349–56.
195. *Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G. et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — № 5. — P. 449–461.
196. *Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — № 19. — P. 1359–1367.
197. *Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al.* Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature // Nephrol. Dial. Trans. — 2013. — Vol. 28. — № 2. — P. 254–273.
198. *Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A. et al.* Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120. — № 11. — Suppl. 1. — P. S1–21.
199. *Verbalis J.G., Gullans S.R.* Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats // Brain Res. — 1991. — Vol. 567. — № 2. — P. 274–282.
200. *Vidal M.G., Ruiz Weisser J., Gonzalez F. et al.* Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — № 6. — P. 1823–1831.
201. *Vitetta L., Gobe G.* Uremia and chronic kidney disease: the role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics // Mol. Nutr. Food Res. — 2013. — Vol. 57. — № 5. — P. 824–832.
202. *Wald R., Bell C.M., Nisenbaum R. et al.* Interobserver reliability of urine sediment interpretation [Статья]. — 2009. — Vol. 4. — № 3. — P. 567–571.

203. *Wessely O., Agrawal R., Tran U.* MicroRNAs in kidney development: lessons from the frog // RNA Biol. — 2010. — Vol. 7. — № 3. — P. 296–299.
204. *Xue J.L., Daniels F., Star R.A. et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001 // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — № 4. — P. 1135–1142.
205. *Yap S.C., Lee H.T.* Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence // Anesthesiology. — 2012. — Vol. 116. — № 5. — P. 1139–1148.
206. *Yeates K.E., Singer M., Morton A.R.* Salt and water: a simple approach to hyponatremia // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — № 3. — P. 365–369.
207. *Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C. et al.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults // JAMA. — 2012. — Vol. 308. — № 15. — P. 1566–1572.
208. *Zager A., Johnson A.C., Lund S.* Uremia impacts renal inflammatory cytokine gene expression in the setting of experimental acute kidney injury // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2009. — Vol. 297. — № 4. — P. F961–970.
209. *Zhang L., Wang M., Wang H.* Acute renal failure in chronic kidney disease-clinical and pathological analysis of 104 cases // Clin. Nephrol. — 2005. — Vol. 63. — № 5. — P. 346–350.
210. *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. — Vol. 58. — № 3. — P. 356–365.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

А.В. Смирнов

4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек

4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке

ОПП представляет собой мультифакториальный патологический процесс, поэтому его диагностику и лечение нельзя осуществлять по принципу *one-size-fits-all approach* (единый подход ко всему, *англ.*). Как было сказано выше, выделение ведущего патогенетического варианта ОПП (преренальное, ренальное, постренальное) значительно облегчает диагностическую работу врача у постели больного. Однако при этом необходимо помнить, что подобное подразделение с точки зрения формальной логики является не *классификацией*, а лишь патофизиологической *категоризацией*, и поэтому не может претендовать на безупречность во всех индивидуальных ситуациях. Наряду с диагностикой одного из трех основных патогенетических вариантов ОПП в каждом конкретном случае врачу следует распознать и ведущий патофизиологический фактор. Это положение классической клинической диагностики можно проиллюстрировать на конкретных примерах. 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 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.

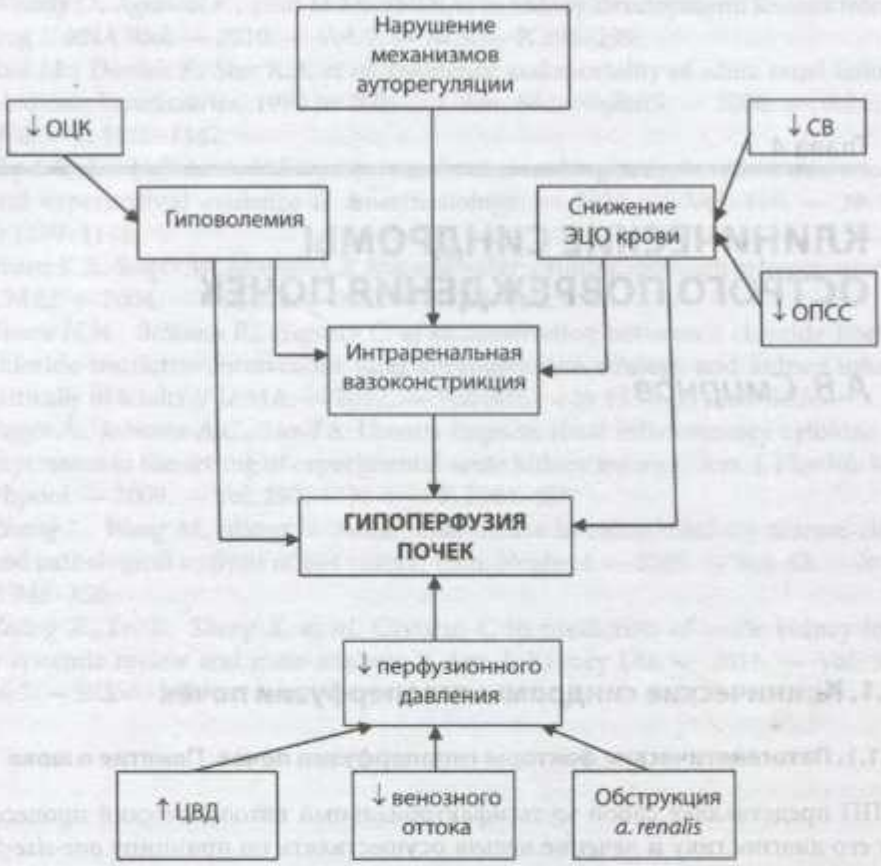


Рис. 4.1. Патогенез гипоперфузии почек

Состояние перфузии почек зависит от эффективности функционирования системных и региональных (местных, интраренальных) гемодинамических механизмов (*рис. 4.1*).

Системные гемодинамические механизмы характеризуются такими показателями, как объем циркулирующей крови, эффективный циркулирующий объем, сердечный выброс (минутный объем крови), общее периферическое сосудистое сопротивление. Результирующей величиной последних двух показателей является среднее артериальное давление, представляющее собой произведение СВ и ОПСС (подробнее см. гл. 2 и 3). К региональным (местным, интраренальным) факторам, определяющим уровень перфузии почек, относят проходимость артериальных сосудов почек, уровень базального мышечного тонуса артерий, систему ауторегуляции интраренального кровообращения, уровень венозного давления в почке, зависящего от проходимости почечных вен, уровней центрального венозного и интраабдоминального давлений. Обструкция артериального (эмболия, тромбоз) или венозного (тромбоз) русла почек может быть причиной ренальной дисфункции вследствие падения фильтрационного (перфузионного) давления только в случаях билатерального повреждения.

Наиболее частой причиной гипоперфузии почек в клинике является гиповолемия (истинная или перераспределительная) (*табл. 4.1*) (подробнее см. ниже).

Далее следуют причины, обусловливающие снижение ЭЦО. Острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда, например, вследствие

Таблица 4.1

Факторы патогенеза гипоперфузии почек

Гиповолемия (*см. табл. 4.5*)	
Истинная гиповолемия	Гиповолемия перераспределения
Снижение эффективного циркулирующего объема крови	
Вследствие преимущественного снижения сердечного выброса: ♦ первичное, острое нарушение систолической или диастолической функции миокарда ♦ тромбоэмболия легочной артерии ♦ искусственная вентиляция легких с положительным давлением на выдохе	Вследствие преимущественного снижения общего периферического сосудистого сопротивления: ♦ 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	♦ интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии ♦ тромбоз почечных артерий
Вследствие повышения центрального венозного давления	♦ сердечная недостаточность (правожелудочковая) ♦ травматический шок ♦ напряженный пневмоторакс ♦ констриктивный перикардит ♦ тампонада перикарда ♦ массивная тромбоэмболия легочной артерии
Вследствие обструкции артерий почек	♦ тромбоэмболия почечных артерий (двусторонняя) ♦ тромбоз почечных артерий (двусторонний): • атеросклероз • коагулопатии (АФС, ДВС-синдром) • васкулит крупных и средних артерий (узелковый периартериит, болезнь Кавасаки) • расслаивание аорты с вовлечением в процесс *a. renalis* (атеросклероз, болезнь Такаясу) ♦ пережатие аорты или обеих почечных артерий во время операции
Вследствие нарушения физиологических механизмов ауторегуляции внутрипочечного кровотока	♦ ингибиторы АПФ, антагонисты AT_1-рецепторов ♦ НПВП
Вследствие внутрипочечной вазоконстрикции	♦ гепаторенальный синдром 1-го типа ♦ терминальная стадия гиповолемического шока ♦ ингибиторы кальциневрина
Комбинированные причины гипоперфузии почек	

острого инфаркта миокарда или его станнирующего состояния, сопровождаются падением СВ и почечного кровотока (подробнее см. Кардиоренальный синдром). При тромбоэмболии легочной артерии, когда вследствие механической обструкции легочных сосудов и их вазоконстрикции, обусловленной воздействием провоспалительных медиаторов и гипоксии, происходит значительное увеличение сопротивления сосудистого русла легочной циркуляции, падает СВ правого желудочка, а следовательно, снижается СВ левого желудочка и редуцируется почечный кровоток.

ОПП *de novo* возникает почти у 30% больных, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Увеличение внутригрудного давления при ИВЛ с положительным давлением на выдохе приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу и падению СВ левого желудочка. Высокий уровень давления на выдохе при ИВЛ может способствовать сдавлению медиастинальных структур, повышению сосудистого сопротивления в легочной циркуляции и тем самым обусловливать увеличение посленагрузки на правый желудочек. В результате снижается СВ правого, а затем и левого желудочков сердца, что происходит вне зависимости от уровня венозного возврата (Koyner J.L., Murray P.T., 2010).

Вазодилатация артериальных периферических сосудов (гиперпродукция NO, гиперполяризация клеточной мембраны ГМК сосудов, снижение продукции глюкокортикоидов, вазопрессина и др.) при сепсисе, анафилаксии или в результате симпатической блокады при спинномозговой анестезии приводит к увеличению емкости венозной части циркуляции, что обусловливает уменьшение ЭЦО крови и падение почечного кровотока (Angus D.C., van der Poll T., 2013; Connolly C.M. et al., 2003).

Напомним, что перфузионное почечное давление определяется как разница между артериальным давлением и давлением в венах почки (гл. 2). Причиной увеличения венозного давления в почках являются интраабдоминальная и интраторакальная гипертензии или двусторонний тромбоз почечных вен (см. табл. 4.1). Ранее подробно были раскрыты механизмы нарушений ауторегуляции почечного кровотока и внутрипочечной вазоконстрикции в генезе ОПП (см. гл. 2 и 3). Вопрос о роли гипоперфузионного фактора в отношении преимущественного формирования преренального или ренального патофизиологического вариантов ОПП не имеет однозначного ответа.

Одни исследователи все случаи гипоперфузии почек, обусловленные как системными, так и региональными нарушениями гемодинамики, ведущие к ренальной дисфункции, относят к преренальному ОПП (Davenport A., 2009). Другие исследователи считают, что к преренальному ОПП следует относить исключительно случаи острого снижения СКФ, обусловленные системной гипоперфузией интактного органа, характеризующиеся быстрым восстановлением функции почек при своевременной ликвидации первопричины (Schrier R.W. et al., 2004; Fry A.C., Farrington R., 2006; Lameire N. et al., 2005). Трудности в трактовке патофизиологической роли гипоперфузии объясняют тем, что в реальной клинической практике, как правило, отмечаются комбинации системных и региональных факторов нарушений гемодинамики. Так, например, короткий период вазодилатации приносящих артериол, представляющий собой компенсаторную реакцию в ответ на снижение ОЦК или ЭЦО, быстро сменяется интраренальной вазоконстрикцией, и почечный кровоток дополнительно падает на 30–50%. При тяжелой гиповолемии (геморрагический шок) интраренальная вазоконстрикция может достигать такой степени выраженности, что возникает

тромбоз артериального русла почечной паренхимы и формируется острый кортикальный некроз. В тех случаях, когда гиповолемия в течение длительного времени не корригируется, сужение периферических сосудов, возникшее первоначально как компенсаторная реакция в ответ на падение ОЦК и обусловленная выбросом в кровь вазоконстрикторных субстанций (катехоламин, кортикостероиды, вазопрессин), сменяется тяжелой вазодилатацией, ведущей к падению ОПСС и перфузии почек. В результате острого снижения СВ левого желудочка развивается периферическая вазоконстрикция с одновременным увеличением емкости венозного русла, в результате растет ЦВД и перфузионное давление в почках снижается еще в большей степени.

Таким образом, динамичность патологического процесса требует от врача динамичности диагностического мышления, что в конечном итоге определяет правильность выбора терапии и клинический исход.

Понятие о шоке. Шок (потрясение, сокрушительный удар, *англ.*) — это *остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, основу патогенеза которого составляет нарушение перфузии кровью всех органов и тканей организма, что обусловливает развитие гипоксии на клеточном уровне с последующим возникновением системных нарушений.*

Таким образом, к шоку приводят факторы, как правило, системной гипоперфузии (см. табл. 4.1) при условии выраженности инициального действия первичного инсульта и/или увеличения продолжительности его воздействия на организм. Второй вывод, который следует из определения, — это то, что ОПП является лишь одной из составляющих данного синдрома, характеризующегося чаще всего полиорганной недостаточностью. Гипоксия клеток приводит к нарушению деятельности насосов наружной клеточной мембраны, интрацеллюлярному отеку и ацидозу, выходу содержимого клетки во внеклеточное пространство. В результате формируется комплекс системных патологических реакций в виде метаболического ацидоза (лактатацидоза), генерализированной эндотелиальной дисфункции, окислительного и воспалительного стрессов. Как было показано выше, гипоперфузия — это динамический процесс, включающий целый ряд компенсаторных и декомпенсаторных реакций. Шок также является динамическим процессом, представляющим континуум патологических изменений. Отсюда следует важный вывод, что на ранних стадиях это патологическое состояние при адекватной терапии может быть обратимым. Однако в более поздний период формируются необратимые патологические изменения. Нередко термин «шок» дополняют определительными словами, которых в отечественной медицине насчитывается более 30 и которые, по мнению авторов, призваны уточнить «этиологию» этого патологического процесса: абдоминальный, травматический, ожоговый, инфекционно-токсический, психический, акушерский и мн. др. Но большинство этих определительных слов не имеют никакого отношения к нарушению перфузии кровью органов и тканей организма. При всем терминологическом многообразии в основе шока может лежать один из трех патофизиологических механизмов либо их комбинация, что определяет выделение четырех типов шока: гиповолемический, кардиогенный, вазодилатационный (дистрибутивный, от *англ.* distributive — распределительный; точнее было бы назвать перераспределительный) и комбинированный.

Гиповолемический шок обусловлен острым и значительным снижением ОЦК вследствие потери крови или изоосмолярных жидкостей (внутренняя или наруж-

ная потеря или секвестрация в третье пространство, см. табл. 4.5). В результате снижается преднагрузка на сердце, падает СВ и, как компенсаторная реакция, возникает генерализированная периферическая вазоконстрикция, которая далее может сменяться труднообратимой вазодилатацией. Типичным примером является геморрагический шок, обусловленный внутренним или наружным кровотечением (в свою очередь это наиболее частая причина травматического шока — один из примеров терминологической несогласованности; подробнее далее).

Кардиогенный шок является следствием острого и значимого падения насосной функции сердца, вследствие чего падает СВ, развивается периферическая вазоконстрикция и увеличивается ОПСС. Для удобства диагностической ориентировки у постели больного можно выделить четыре патофизиологические категории этого типа шока: кардиомиопатический, механодеструктивный, аритмический и обструктивный.

Кардиомиопатический кардиогенный шок обусловлен острыми процессами, развивающимися в миокарде в течение короткого промежутка времени: фульминантный миокардит, вторичное повреждение миокарда при сепсисе, острый инфаркт миокарда с подъемом *S-T* (повреждение более 40% массы миокарда левого желудочка), инфаркт миокарда любого размера на фоне мультисосудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий и гибернации миокарда, инфаркт миокарда правого желудочка, кардиомиопатия Takotsubo, станнирующий миокард вследствие пролонгированной ишемии (стентирование, АКШ) (Ginsberg F., Parrillo J.E., 2013; Klein T., Ramani G.V., 2012; Ondrus T. et al., 2013).

Механодеструктивный кардиогенный шок обусловлен острой сердечной недостаточностью, возникающей вследствие нарушений в структуре клапанов и внутрисердечных перегородок. Из хронической патологии можно назвать острую декомпенсированную сердечную недостаточность у пациентов с критическим стенозом устья аорты. К другим примерам относятся разрыв хордальных нитей митрального клапана при инфаркте миокарда (острая митральная недостаточность), разрыв межжелудочковой перегородки, аневризмы левого желудочка, расслаивание аорты в области аортального кольца при ее аневризме (Klein T., Ramani G.V., 2012).

Аритмический кардиогенный шок возникает при острых наджелудочковых и желудочковых аритмиях (как правило, с тахисистолией) и полном атриовентрикулярном блоке. Во всех этих случаях отмечается внезапное и значительное снижение СВ.

Обструктивный кардиогенный шок объясняется нарушением насосной функции сердца, возникающей вследствие экстракардиальных причин: тромбоэмболия легочной артерии, напряженный пневмоторакс, констриктивный перикардит, тяжелая легочная гипертензия.

Вазодилатационный, или дистрибутивный, шок. Данный тип шока объясняется выраженной дилатацией сосудов периферического русла, слабо реагирующих на естественные вазоконстрикторы в концентрациях, превышающих физиологические, что обусловливает резкое снижение общего периферического сосудистого сопротивления. В качестве компенсаторной реакции происходит увеличение СВ. Периферическая вазодилатация сочетается, как правило, с выраженной интраренальной вазоконстрикцией. Причины дилатации сосудов периферического русла комплексные и заключаются в потере способности ГМК сосудов к сокращению.

Повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (IL-1β, -6, TNF-α и др.) вследствие инфекции (сепсис) или неинфекционного тяжелого заболевания (синдром системной воспалительной реакции) способствует увеличению экспрессии индуцибильной NO-синтетазы эндотелиоцитов, из-за чего возрастает синтез оксида азота, обладающего выраженными вазодилатирующими свойствами. При анафилаксии иммунный комплекс IgE-антиген обусловливает дегрануляцию тучных клеток и базофилов с высвобождением гистамина, триптазы, химазы. Активизируется синтез провоспалительных цитокинов, стимулируется активность кинин-брадикининовой системы и системы с высвобождением комплемента $C3_a$ и $C5_a$ его фракций. Тканевая гипоксия (любого происхождения), гипоксический и медикаментозный лактатацидоз, некоторые митохондриальные болезни приводят к внутриклеточному лактатацидозу, к снижению запасов АТФ в клетке, что активирует K^+-АТФ-сенситивные каналы наружной клеточной мембраны ГМК. В результате развивается гиперполяризация наружной клеточной мембраны, что препятствует поступлению ионов кальция внутрь клетки. Это приводит к нарушению процесса их сокращения и к снижению ответа ГМК на воздействие вазоконстрикторных стимулов. В начале развития патологического процесса (падение АД) происходит быстрое нарастание накопленного в гранулах клеток гипофиза вазопрессина. Однако запасы его быстро истощаются и уровень вазопрессина в крови падает. Как правило, последний процесс совпадает по времени с формированием ареактивной стадии вазодилатационного шока, то есть не отвечающего на инфузию норэпинефрина в дозе более 0,5 мкг/кг/мин. Именно поэтому в эту фазу шока показаны инфузии синтетического вазопрессина (терлипрессина). При травмах головы, спинного мозга, проведении спинномозговой анестезии дилатация артериального русла происходит из-за нарушения симпатической иннервации сосудов. (Landry D.W., Oliver J.A., 2002; Simons F.E., 2010; Bassi E. и et al., 2013; Vincent J.L., De Backer D., 2013).

К вазодилатационному (дистрибутивному) шоку относят септический, анафилактоидный шоки, токсический шок-синдром, трансфузионный шок, отравление тяжелыми металлами, токсические сосудистые реакции (медикаменты, токсины), нейрогенный шок при церебральной и спинальной травме, постреанимационный синдром и др. По данным одного из самых крупных клинических исследований (1600 пациентов с диагнозом направления «шок»), септический шок отмечался у 62% больных, кардиогенный наблюдался в 16% случаев, обструктивный — в 2%, гиповолемический — в 16%, а в 4% случаев были диагностированы другие виды вазодилатационного (дистрибутивного) шока (De Backer D. et al., 2010).

Комбинированный тип шока. В клинической практике различные типы шоков могут комбинироваться, особенно в далеко зашедших случаях. Изначально вазодилатационный септический шок часто осложняется гиповолемическим (диарея, рвота, кровотечение и др.) или кардиогенным миопатическим (септическое и иммунное повреждение миокарда). Анафилактоидная реакция, приводящая в первые минуты к выраженной вазодилатации, далее может проявить себя как гиповолемический шок, поскольку из-за повышения сосудистой проницаемости в первые 10 минут анафилактоидной реакции 35% внутрисосудистого объема жидкости может перейти в экстравазальное пространство (Fisher M.M., 1986). Гиповолемический компонент существенен при вазодилатационном шоке, обусловленным тяжелым панкреатитом с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Вазодилатационный компонент присутствует практически при всех типах выраженного шока в поздней стадии его развития вне зависимости от первопричины. Это объясняется тем, что тканевая гипоперфузия активирует воспалительный ответ, который приводит к вазодилатации в соответствии с ранее изложенными механизмами. Так, например, гиповолемический шок при геморрагии, сначала характеризующийся периферической вазоконстрикцией, при отсутствии лечения переходит в ареактивную стадию, сопровождающуюся тяжелой вазодилатацией, не отвечающей на введение вазопрессоров.

Клиническая диагностика шока. В соответствии с континуумом патофизиологических реакций при шоке выделяют три последовательные стадии: стадию прешока, шока и стадию необратимой дисфункции органов.

Стадия прешока соответствует формированию в организме компенсаторных реакций в ответ на его повреждение (стадия компенсации). Клиническая симптоматика в этой стадии выражена умеренно. Эта стадия полностью обратима при условии своевременной ликвидации первопричины.

Стадия шока характеризует декомпенсацию (стадия декомпенсации) патофизиологических механизмов и формирование органной дисфункции.

Стадия необратимой дисфункции органов требует замещения функций жизненно важных органов; восстановление и обратное развитие возможно, но проблематично.

Клиническая презентация шока определяется его типом, характером первопричины, приведшей к развитию шока, и его стадией. Симптомы шока можно категоризировать на облигатные, свидетельствующие о самом шоке, и факультативные, несущие информацию о первопричине и типе шока (*рис. 4.2*).

К облигатным симптомам при шоке прежде всего следует отнести гемодинамические симптомы. Практически у всех пациентов регистрируется тахикардия и систолическая гипотензия. Неслучайно классический афоризм врачей прошлого



Рис. 4.2. Категоризация симптомов шока

гласил: «Нет снижения артериального давления — нет шока». К абсолютной гипотензии относят снижение систолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже, но у больных с предшествующей гипертензией или у пациентов с выраженной нейрогуморальной компенсаторной реакцией (молодые, физически крепкие лица) могут наблюдаться более высокие цифры АД. В этих случаях принято говорить об относительной гипотензии, ее критериями является снижение систолического АД на 40 мм рт. ст. по сравнению с базальным уровнем. Уровень диастолического АД, как правило, повышен вследствие нейрогуморальной активации, что определяет уменьшение пульсового давления. Между величиной тахикардии и степенью снижения систолического АД существует определенная зависимость, которая отображается в виде так называемого шокового индекса (в норме 0,5–0,7), однако переоценивать его клиническое значение не следует (*табл. 4.2*).

Основное проявлением шока — нарушение перфузии кровью тканей и органов организма. Образно принято говорить о трех «открытых окнах» человеческого тела, через которые можно оценить состояние тканевой и органной перфузии: кожа, почки и центральная нервная система (*табл. 4.3*) (Vincent J.L. et al., 2012).

В начальной стадии гиповолемического и кардиогенного шоков вследствие активации нейрогуморальных вазоконстрикторных механизмов отмечается холодная, липкая, бледная или цианотичная кожа («холодный шок»). Но в стадии развернутого шока или при развитии необратимой дисфункции внутренних органов, когда присоединяется вазодилатационный компонент, кожа становится гиперемированной и теплой («горячий или теплый шок»). При вазодилатационном (дистрибутивном) шоке — например, при сепсисе — кожа с самого начала гиперемированная и теплая. Вследствие нарушения перфузии внутренних органов при шоке могут отмечаться боли в животе (мезентериальная ишемия) или в грудной клетке (ишемия миокарда). В тяжелых случаях могут развиваться некроз кишечника и острый инфаркт миокарда. Олиго-/анурия на ранних стадиях характеризует преренальный характер ОПП.

Таблица 4.2

Симптомы нарушенной гемодинамики при шоке

Субъективные	Физикальные
♦ Постуральное головокружение ♦ постуральная тахикардия* ♦ слабость	♦ Тахикардия (> 100 уд. в мин) ♦ *p. filiformis* ♦ снижение систолического АД < 90 мм рт. ст. (абсолютная гипотензия) ♦ снижение систолического АД на 40 мм рт. ст. по сравнению с базальным уровнем (относительная гипотензия) ♦ повышение диастолического АД ♦ уменьшение пульсового АД ♦ шоковый индекс > 0,7** ♦ постуральная гипотензия* ♦ постуральная тахикардия*

Примечание:

* — при гиповолемическом шоке;

** — шоковый индекс = $\frac{\text{ЧСС}}{\text{АД}_{\text{сист}}}$; в норме 0,5–0,7.

Таблица 4.3

Симптомы тканевой и органной гипоперфузии при шоке

Органы и системы	Субъективные	Физикальные
Кожа	±	♦ Холодная, бледная или цианотичная кожа* ♦ гиперемированная, горячая кожа**
Почки и внутренние органы	♦ Олиго-/анурия при расспросе ♦ боли в животе (мезентериальная ишемия) ♦ боли в грудной клетке (ишемия миокарда)	Диурез < 0,5 мл/кг/ч
ЦНС	♦ Возбуждение в самом начале шока ♦ сонливость (заторможенность) ♦ неясность речи ♦ спутанность сознания ♦ апатия	Оценка состояния сознания по шкале Глазго

Примечание:
* — отмечается в стадии компенсации гиповолемического и кардиогенного шоков;
** — отмечается при вазодилатационном шоке или в стадию декомпенсации при гиповолемическом и кардиогенном шоках.

Таблица 4.4

Лабораторные показатели, характеризующие состояние тканевой перфузии

Показатель	Значение
Сатурация смешанной венозной крови (SvO_2)	> 70% (4–6 kPa)
Сатурация центральной венозной крови ($ScvO_2$)	> 65%
Уровень лактата ♦ в артериальной крови ♦ в венозной крови	 < 2 ммоль/л < 2,5 ммоль/л
Избыток/дефицит оснований	± 2 ммоль/л

В условиях ОРИТ оценка состояния тканевой перфузии при шоке должно быть дополнено лабораторными показателями (*табл. 4.4*).

Определение сатурации смешанной венозной крови — золотой стандарт в оценке баланса между доставкой кислорода и его потреблением. Пробы смешанной венозной крови берут из легочной артерии с помощью специального катетера Свана—Ганца (легочный артериальный катетер). Смешанной эта кровь называется, потому что состоит из смеси потоков крови, оттекающей от всех органов. Данный метод используется опытным персоналом в специализированных ОРИТ у ограниченного числа пациентов, поскольку возможны осложнения. Гораздо чаще ориентируются на уровень сатурации центральной венозной крови, взятой из верхней полой вены. Этот метод исследования является суррогатным по отношению к определению сатурации смешанной венозной крови, но уровень конкордантности между двумя

показателями очень высок и в большинстве случаев удовлетворяет запросы практики (Holley A. et al., 2012). В условиях гипоксии конечным продуктом гликолиза становится лактат, клиренс которого печенью при ее гипоперфузии понижается, что приводит к увеличению концентрации молочной кислоты в крови при любом типе шока.

Факультативные симптомы — это специфические признаки основного патологического процесса (болезни), приведшего к шоку, они характеризуют тип шока (гиповолемический, кардиогенный, вазодилатационный, комбинированный). Эти симптомы позволяют проводить нозологическую дифференциальную диагностику на заключительном этапе обследования пациента.

В установлении типа шока большое значение имеет оценка параметров центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии в трансторакальном режиме или с помощью внутрипищеводного датчика; последний метод дает более точные данные (Rady M.Y., 2005).

4.1.2. Гиповолемический синдром

К гиповолемии приводят потери крови или других изоосмолярных сольсодержащих жидкостей (моча, секрет желудочно-кишечного тракта, пот, плазма крови) во внешнюю среду или в просвет желудочно-кишечного тракта, а также в так называемое третье пространство (гиповолемия перераспределения) (*табл. 4.5*).

Третье пространство — это условное понятие. Под этим термином подразумевают пространства, которые находятся экстрацеллюлярно и не участвуют в обмене с экстра- и интрацеллюлярной жидкостью. К ним можно отнести периферические мягкие ткани, ретроперитонеальное пространство, естественные полости организма (грудная и брюшная полости), а также полость кишечника проксимальнее места его обструкции при острой кишечной непроходимости (Fry A.C., 2006). Физиологическим ответом организма на любую гиповолемию является увеличение потребления натрия и воды за счет появления жажды (подробнее см. гл. 3), поэтому в случаях рвоты и диареи (снижение способности к потреблению воды) степень выраженности гиповолемии максимальна. Почки отвечают на гиповолемию задержкой натрия и воды, поэтому в случаях снижения концентрационной способности почек (тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП) происходит усугубление гиповолемии вне зависимости от причин ее возникновения. При гиперперспирации у человека, находящегося в условиях жаркого и сухого климата и подвергающегося при этом физической нагрузке, потери жидкости с потом могут достигать 1–2 л в час. Пот гипоосмолярен, поэтому при гиперперспирации преобладают симптомы дегидратации (потери внутриклеточной жидкости), и только во вторую очередь развивается гиповолемия (потеря экстрацеллюлярной жидкости). При комбинации дегидратации и гиповолемии необходимо будет применять 0,9% раствор хлорида натрия (восстановление объема) и 5% раствор декстрозы (ликвидация дефицита воды).

Потеря жидкости (кровь, транссудат) в третье пространство приводит к развитию гиповолемии только в случаях ее быстрой секвестрации. Примером может служить краш-синдром, при котором накопление жидкости в области поврежденных тканей достигает 10–20 л, что определяет преренальный компонент ОПП (помимо тем-шигментного ОПП) при этом патологическом состоянии. При закрытых переломах бедра скрытые кровопотери могут достигать 1,5–2 л и приводить к развитию

Таблица 4.5

Причины гиповолемии

Потеря крови или изоосмолярных жидкостей	
Внутренняя и наружная (истинная) гиповолемия	Секвестрация в третье пространство (гиповолемия перераспределения)*
♦ Желудочно-кишечный тракт: • кровотечение • рвота • диарея • дренажные потери ♦ Травматическое наружное кровотечение ♦ Почки • диуретики • осмотический диурез • несахарный диабет • сольтеряющая почка • гипоальдостеронизм ♦ Кожа • пот** • воспалительный экссудат (ожоги, дерматологические заболевания с выраженной экссудацией)	♦ Подкожно-жировая клетчатка и мышечная ткань • синдром сдавления (краш-синдром) • гипоальбуминемические отеки при нефротическом синдроме • кровотечение в мягкие ткани (травма, переломы конечностей) • синдром Кларксона ♦ Ретроперитонеальное пространство • воспалительный экссудат (панкреатит) • кровь (расслаивающая аневризма аорты, панкреатит, травматические повреждения паренхиматозных органов) • переломы таза ♦ Брюшная полость • асцит (цирроз печени, нефротический синдром, канкрозный выпотной перитонит) • кровотечение (травма внутренних органов) ♦ Грудная полость • транссудат при нефротическом синдроме • гемоторакс (травматический) ♦ Полость кишечника проксимальнее обструкции • острая кишечная непроходимость

Примечание:

* — гиповолемия перераспределения возникает при быстрой и достаточно объемной секвестрации жидкости в третьи 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+. При гиперперспирации возникает дегидратация (увеличение осмоляльности крови и концентрации Na+) и умеренная гиповолемия, требующие внутривенного введения гипоосмолярных растворов.

ОПП. Гиповолемия, обусловленная секвестрацией жидкости в третье пространство, часто является причиной преренального ОПП при нефротическом синдроме, у больных с панкреатитом, обструкцией магистральных вен, с острой кишечной непроходимостью. Особую категорию случаев секвестрации плазмы в третье пространство составляет синдром Кларксона, или синдром системной капиллярной утечки (systemic capillary leak syndrome). Этиология этого патологического состояния, клиника которого была впервые описана в 1960 г. B. Clarkson, неизвестна, а патогенез заключается в спонтанном и периодическом развитии тяжелых эпизодов гиповолемии, которым сопутствует гемоконцентрация (увеличение цифр Hb до 200 г/л и более) и гипоальбуминемия. Гиповолемия объясняется уходом жидкой

части плазмы крови, в том числе и макромолекул (до 900 кДа), в мягкие периферические ткани вследствие острого повышения сосудистой проницаемости (Alkinson J.P., 1977). Клиническая картина этого очень редкого синдрома, два случая которого мы, однако, наблюдали в своей практике, состоит из продромального периода (лихорадка, миалгии, общая слабость, рвота, диарея), длящегося 1–2 дня, вслед за которым внезапно развивается тяжелая гиповолемия (потери объема циркулирующей плазмы составляют до 79%), периферические отеки, гипотензия и преренальное ОПП, которое быстро заканчивается развитием ишемического ОТН. «Выздоровление» наступает спонтанно, жидкость из третьего пространства мобилизуется, нарастает диурез. Во время приступов тяжелой гиповолемии может наступить летальный исход. Приступы болезни всегда стереотипны, а их периодичность может быть разной. Лечение симптоматическое (Druey K.M., Greipp P.R., 2010).

Клиническая диагностика гиповолемии. Оценка субъективной и физикальной симптоматики доминирует в клинической диагностике гиповолемии, особенно на ранних сроках ее развития. Наблюдаемые при гиповолемии симптомы могут быть категоризированы на три группы:

- симптомы, непосредственно связанные с гиповолемией;
- симптомы, непосредственно связанные с причиной, вызвавшей гиповолемию;
- симптомы, связанные с дизэлектролитемией и нарушением кислотно-основного состояния.

При диагностическом анализе симптомов, непосредственно связанных с гиповолемией (*табл. 4.6*), необходимо учитывать, что они появляются при уменьшении объема циркулирующей плазмы на 10–15%, причем наиболее ранними являются гемодинамические показатели и снижение диуреза. Клинические симптомы становятся очевидными для наблюдателя и достоверными для анализа тогда, когда снижение ОЦК достигает 30%.

Субъективные симптомы, непосредственно связанные с гиповолемией. *Жажду* можно отнести к наиболее ранним субъективным симптомам гиповолемии, которые, к сожалению, очень часто недооцениваются в клинике, что происходит по нескольким причинам. Во-первых, больные склонны умалчивать данную жалобу, поскольку считают ее несущественной и недостойной внимания со стороны врача. Во-вторых, врач зачастую не проводит активного расспроса пациента — возможно, из-за тяжести его состояния. В-третьих, у пожилых лиц и у тех, кто принимает ингибиторы АПФ, ощущение жажды снижено. По механизму следует различать жажду гиперосмоляльную и гиповолемическую. Гиперосмоляльная жажда связана с раздражением центральных осморецепторов в гипоталамусе в результате дегидратации его клеток. Гиперосмоляльность плазмы крови возникает при дегидратации, обусловленной потерей гипоосмоляльных жидкостей (пот, диарея при гастроэнтеритах, водный диурез) в случае невосполнения ее соответствующим количеством воды (такая ситуация часто наблюдается у пациентов, находящихся на ИВЛ и не способных к самостоятельному употреблению жидкости *per os*). Дегидратация может приводить к развитию гиповолемии, однако два этих патофизиологических состояния следует различать в клинике, поскольку они требуют разных терапевтических подходов, о чем говорилось выше.

До начала 1960-х годов причину жажды связывали исключительно с гиперосмоляльным стимулом. В настоящее время установлено, что гиповолемия *per se* может

Таблица 4.6

Симптомы, непосредственно связанные с гиповолемией

Субъективные	Физикальные
♦ Ранние симптомы (при менее выраженной гиповолемии): • жажда • ощущение сухости во рту • постуральное головокружение и сердцебиение* • усталость • утомляемость • мышечные судороги ♦ Поздние симптомы (при более выраженной гиповолемии): • сонливость (заторможенность) • спутанность сознания • неясность речи • апатия • боли в животе (мезентериальная ишемия) • боли в грудной клетке (ишемия миокарда) • олиго-/анурия (по данным анамнеза)	♦ Сухость кожи и слизистых оболочек: • сухой, морщинистый, с отпечатками зубов язык • сухие подмышечные впадины ♦ Запавшие глаза ♦ Замедление расправления кожной складки ♦ Замедление скорости восполнения капилляров ♦ Оценка уровня артериального давления: • снижение систолического АД • повышение диастолического АД • уменьшение пульсового АД ♦ Постуральная гипотензия • постуральная тахикардия ♦ Оценка состояния яремных вен: • спадение яремных вен • снижение югулярного (яремного) венозного давления

Примечание: * — при исключении автономной нейропатии (диабет, амилоидоз). Могут отсутствовать у пациентов молодого возраста из-за выраженной активации симпатической нервной системы.

быть причиной возникновения жажды, но этот стимул не такой сильный, как гиперосмоляльность. Так, для возникновения жажды необходимо снижение ОЦК на 10%, тогда как достаточно увеличения осмоляльности крови всего на 1–2%, чтобы у человека возникло это ощущение (Arai S. et al., 2013). Подобный феномен имеет важное физиологическое значение, так как предупреждает избыточное потребление жидкости в случаях постуральных изменений объема циркулирующей крови у здорового человека. Непосредственная причина жажды при гиповолемии — увеличение концентрации ангиотензина II вследствие активации РААС, обусловленной стимуляцией барорецепторов. Таким образом, в клинике жажду можно отнести к симптомам «красного флага» осмотического и волюмического дисбаланса.

Ощущение сухости во рту. Сухость во рту объясняется гипосаливацией, возникающей при дегидратации или вследствие нейрогуморальной симпатической гиперстимуляции.

В более тяжелых случаях присоединяется сухость в носу и глазах. Данный симптом в отношении диагностики гиповолемии и дегидратации обладает достаточно высокой чувствительностью (85%), но умеренной специфичностью (58%). Предсказательная ценность отрицательного результата (отсутствие симптома) равняется 0,3 (Gross C.R. et al., 1992).

Постуральное головокружение и сердцебиение. Постуральное головокружение обусловлено снижением перфузии головного мозга в положении стоя или сидя и яв-

ляется субъективным эквивалентом постуральной гипотензии, регистрируемой при измерении АД (см. раздел физикальных симптомов). При более выраженной гиповолемии может отмечаться потемнение в глазах, сужение полей зрения и обморок. Постуральное сердцебиение объясняется нейрогуморальной активацией в ответ на снижение артериального давления в ортостазе, субъективным эквивалентом которого оно является (см. раздел физикальных симптомов). При умеренной гиповолемии чувствительность обоих симптомов невелика и составляет 22% (95% доверительный интервал 6–48%), но при выраженной гиповолемии она возрастает до 97% (95% ДИ 91–100%) и специфичность симптомов в этом случае составляет 98% (95% ДИ 97–99%) (McGee S. et al., 1999).

Усталость, утомляемость и мышечные судороги объясняются снижением перфузии периферических тканей (мышц) и головного мозга.

Боли в животе и грудной клетке отмечаются в тяжелых случаях гиповолемии, когда страдают мезентериальное кровообращение и коронарный кровоток. В последнем случае, как правило, имеется сопутствующая ИБС.

Симптомы со стороны центральной нервной системы при гиповолемии обладают весьма умеренными диагностическими показателями чувствительности и специфичности. Так, при «спутанности сознания» чувствительность составляет 57%, а специфичность — 73%. Эти показатели для симптома «слабости» составляют соответственно 43% и 82%. Симптом «неясность речи» обладает чувствительностью 56%, специфичностью 82%, а предсказательная ценность отрицательного результата равняется 0,5 (Gross C.R. et al., 1992).

Олиго-/анурия. Подробный клинический анализ данного симптома приводится в гл. 3. Здесь укажем лишь факты, специфичные для гиповолемии.

Более 40 лет тому назад A.M. Stone и W.M. Stahl (1970) получили уникальные данные в исследовании, дизайн которого в наши дни можно было бы признать неприемлемым с этической точки зрения. Исследование проводили на 14 добровольцах, у которых искусственно вызвали кровотечение через катетер, установленный в бедренной артерии. Оценивали величину кровопотери, показатели гемодинамики (АД, СВ, ОЦК и др.), значение минутного диуреза и почечного кровотока. Было установлено, что снижение минутного диуреза выявилось при уменьшении ОЦК на 10–20% и опережало динамику таких показателей, как уровень АД, частота сердечных сокращений и фракционная экскреция натрия с мочой. Двадцать лет спустя точно такие же данные были получены в экспериментальных исследованиях на свиньях (Sondeen J.L. и соавт., 1990). Результаты этих экспериментов в наши дни можно интерпретировать следующим образом. Снижение минутного диуреза при гиповолемии регистрировалось ранее того момента, когда увеличивалась реабсорбция натрия и воды (фракционная экскреция натрия), следовательно его динамика отражала снижение почечного кровотока, обусловленного гиповолемией. Таким образом, снижение минутного диуреза можно использовать в качестве чувствительного и динамичного показателя, отражающего изменения ОЦК. Однако до последнего времени этого сделать было невозможно, поскольку в клинике отсутствовали методы регистрации минутного диуреза в режиме онлайн. 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) (URINFO™ Flow Sense Medical, Misgav, Israel). В недавних исследованиях M.Y. Shamir

и соавт. (2011) 11 больным, которым предстояла операция на позвоночнике, проводилось интраоперационное донорство крови (в среднем объеме 614 ± 143 мл) до снижения ОЦК на 15%, с последующим его восстановлением до нормы путем внутривенной инфузии растворов. Во время взятия крови и инфузии растворов регистрировали показатели гемодинамики и оценивали минутный диурез в режиме реального времени с помощью монитора URINFO™. После взятия крови, то есть когда ОЦК падал на 15%, минутный диурез снижался с 5,7 ± 8 мл/мин до 1,07 ± 2,5 мл/мин, при этом фракционная экскреция натрия не менялась (Shamir M.Y. et al., 2011).

Таким образом, можно сделать вывод, что 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.

Физикальные симптомы, непосредственно связанные с гиповолемией. Целый ряд физикальных симптомов может быть использован для клинической диагностики гиповолемии (см. табл. 4.6). Однако следует учитывать тот факт, что большинство из них было описано с свое время при холере, характеризующейся, как известно, развитием первично тяжелой дегидратации с последующей гиповолемией и сосудистым коллапсом. В связи с этим такие симптомы специфичны как для дегидратации, так и для гиповолемии. Чувствительность и специфичность каждого из симптомов невелики, поэтому для увеличения достоверности клинической диагностики применяется старое правило комбинации различных симптомов в симптомокомплекс.

Сухость кожи и слизистых оболочек. Патогенез данного симптома при гиповолемии объясняется уменьшением секреции потовых, слюнных и слезных желез из-за симпатикотонии. Симптом «сухих подмышечных впадин» обладает умеренной чувствительностью (50%), но достаточно высокой специфичностью (82%), при этом предсказательная ценность положительного результата (наличие симптома) составляет 2,8 (Eaton D. et al., 1994). Выявление симптома «морщинистого, испещренного глубокими бороздами, с отпечатками зубов языка» характеризуется высокой чувствительностью (85%), но по вполне понятным причинам низкой специфичностью (58%). Предсказательная ценность отрицательного результата составляет 0,5 (Gross C.R. et al., 1992).

Запавшие глаза. Этот симптом регистрируется при гиповолемии, причиной развития которой явилась дегидратация. Он объясняется снижением тонуса ретробульбарной клетчатки. Симптом «запавшие глаза» вместе с осунувшимся, бледно-серого цвета лицом с заострившимися чертами, каплями пота на лбу, впалыми щеками и «потухшим взглядом» составляет *Facies Hippocratica* (дегидратация в сочетании с гиповолемией). В современной медицине этот симптом встречается редко, что объясняется более строгими мерами по контролю за волюмическими показателями в клинике. Симптом «запавших глаз» характеризуется достаточно удовлетворительными статистическими показателями диагностической ценности: чувствительность — 62%, специфичность — 82%, предсказательная ценность отрицательного результата — 0,5 (Gross C.R. и соавт., 1992).

Замедление расправления кожной складки. Быстрота расправления кожи, собранной до этого в складку, определяется эластическими свойствами (тургор кожи),

которые в свою очередь зависят от объема интерстициальной жидкости в подкожно-жировой клетчатке и от содержания в ней эластина. Симптом более специфичен для дегидратации, поэтому нормальный тургор кожи не исключает наличие гиповолемии.

С возрастом содержание эластина в коже значительно снижается (в 40 раз), а поэтому данный симптом у лиц 55–60 лет может исследоваться не во всех местах тела. Дольше всего эластичность кожи у лиц данной возрастной категории сохраняется на внутренней поверхности бедер, над грудиной и ключицей. Считается наиболее приемлемым и общепризнанным исследовать этот симптом на коже, расположенной над ключицей или над грудиной. В норме собранная в складку кожа в этих местах очень быстро, почти мгновенно расправляется после прекращения сдавления пальцами. При дегидратации и/или гиповолемии, возникающей вслед за ней, скорость расправления такой складки, оцениваемая визуально, замедляется (в тяжелых случаях до 30 с). Данный симптом может быть ложноотрицательным у детей (высокое содержание эластина в коже) или у взрослых с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой. Оценка специфичности или чувствительности этого теста в доступной нам литературе не встретилась.

Удлинение времени заполнения капилляров. Симптом (capillary refill time) впервые был описан H.K. Beecher и соавт. в 1947 г. у больных с травматическим кровотечением и использован для оценки тяжести геморрагического шока. Суть симптома заключается в визуальной оценке времени (скорости) заполнения капилляров дистальных областей (обычно ногтевое ложе большого пальца руки) после прекращения сдавления этой области. Таким образом, симптом призван дать оценку состоянию капиллярного кровонаполнения, а следовательно, тканевой перфузии, страдающей при гиповолемии. Капиллярный кровоток напрямую зависит от показателей центральной гемодинамики (САД, СВ, ОПСС, ОЦК), но также определяется местными факторами: плотность распределения капилляров в месте определения, сила и длительность прилагаемого сдавления (при их увеличении скорость заполнения капилляров замедляется) и зависит от внешних воздействий — освещенность, температура окружающего воздуха (низкая температура удлиняет время заполнения капилляров). ВОЗ рекомендует для определения симптома использовать ногтевое ложе большого пальца руки или стопы (Pickard A. et al., 2011). На ноготь производят давление с силой, достаточной для его побеления и продолжительностью 3 с. После прекращения сдавления измеряют время восстановления окраски ногтя. Имеются возрастные и гендерные различия во времени восстановления розовой окраски ногтя (времени заполнения капилляров). Так, по данным одной работы, у детей время заполнения капилляров в норме составила 1,2 с, у взрослых мужчин — 1,0 с, у взрослых женщин — 1,2 с, а у лиц старше 62 лет — 1,5 с (Schriger D.L., Baraff L., 1988). В связи с этим верхним пределом нормального значения времени заполнения капилляров для всех возрастных и гендерных категорий принято считать 2 с (Baraff L.J., 1993). Симптом «время заполнения капилляров» включен во все современные клинические рекомендации по ведению пациентов в ОРИТ, поэтому приводим правила определения этого симптома (*табл. 4.7*).

Оценка уровня артериального давления. Уровни систолического и диастолического АД при гиповолемии варьируют в широких пределах от нормальных величин до выраженной гипотонии (гиповолемический шок). Наличие гипотензии и степень

Таблица 4.7

Правила определения симптома «время заполнения капилляров»

Необходимые условия для определения симптома	♦ Достаточная освещенность дневным светом ♦ температура воздуха в помещении 25 °С ♦ наличие секундомера
Порядок выполнения и оценки симптома	♦ Рука пациента должна находиться на уровне сердца ♦ производят надавливание на ногтевую фалангу большого пальца кисти в течение 3 с (использовать секундомер не обязательно). При надавливании ногтевое ложе белеет ♦ прекращают давление и с помощью секундомера отмечают время восстановления розовой окраски ногтя (в норме ≥ 2 с)

ее выраженности определяется тяжестью гиповолемии (величиной потери объема циркулирующей крови или плазмы) и уровнем компенсаторной нейрогуморальной регуляции (активация симптоматической нервной системы и РААС), обеспечивающей комплаенс емкости сосудистого русла по отношению к уменьшенному внутрисосудистому объему жидкости. При несоответствии между степенью выраженности гиповолемии и адекватностью нейрогуморальной активации возникает уменьшение венозного возврата к правому сердцу, уменьшение преднагрузки и снижение выброса правого желудочка в малый круг кровообращения. Следующим этапом происходит уменьшение наполнения (преднагрузки) левого желудочка и снижение ударного объема. Компенсаторная тахикардия в этой ситуации не способна предотвратить снижение сердечного выброса (СВ = УО × ЧСС), поэтому падает систолическое АД. Диастолическое АД при гиповолемии либо не меняется, либо, что чаще всего, повышается, так как отражает уровень общего периферического сосудистого сопротивления, которое в свою очередь зависит от степени активации нейрогуморальной системы. Лишь в случаях гиповолемического шока или предсуществующей недостаточности механизмов нейрогуморальной регуляции (автономная нейропатия при диабете, амилоидозе, использовании симпатолитиков) диастолическое АД падает. Снижение систолического АД, нормальные или чаще повышенные значения диастолического АД реализуются в уменьшении пульсового АД. У молодых пациентов с гиповолемией (например, в результате кровотечения) систолическое АД может сохраняться в нормальных пределах за счет выраженной активации нейрогуморальной системы регуляции. Этот же механизм объясняет наличие у них диастолической гипертензии и снижение пульсового давления.

При оценке самих значений АД не следует исходить из абсолютной нормы; нужно сравнивать их с базальным уровнем, характерным для данного пациента (феномен «нормализации» АД у больного с предсуществующей артериальной гипертензией). Следует также учесть тот факт, что при выраженной гиповолемии измерение АД с помощью сфигмоманометра аускультативным методом (тоны Короткова) или по пульсу (определение систолического АД) может дать значительно более низкие цифры, чем это есть в реальности (оценка АД с помощью интраартериального катетера). Считается, что в основе данного феномена лежит высокая степень активации нейрогуморальной регуляции, определяющей вазоконстрикцию. В подобной ситуации для принятия решения (определения объема инфузионной терапии, например) необходимо соотнести уровень обнаруженной гипотензии со степенью выраженности

симптомов со стороны центральной нервной системы, зависящих от сохранности перфузии головного мозга, оценить состояние яремных вен (см. далее) и замерить «время заполнения капилляров».

Оценка постуральных симптомов. При выявлении значимо низких (очевидно низких) значений систолического и пульсового АД следует ограничиться оценкой субъективной симптоматики в виде постурального головокружения и сердцебиения. При умеренной гипотензии или при ее отсутствии дополнительно определяют физикальные симптомы постуральной гипотензии и тахикардии. В норме в положении лежа 25–30% общего ОЦК приходится на внутрисосудистое русло, располагающееся в грудной клетке. При занятии стоячего положения приблизительно половина этого количества крови (500–1000 мл) в течение нескольких секунд депонируется в венозных сосудах ног и внутренних органов живота. Одновременно происходит активация компенсаторных нейрогуморальных механизмов, направленных на увеличение ОПСС. К числу таких механизмов относят снижение активности парасимпатической нервной системы, увеличение симпатической импульсации (постсинаптическая секреция норадреналина), сокращение мышц нижних конечностей и живота (сдавление вен) и активацию РААС. В результате можно зарегистрировать незначительное (на 5–10 мм рт. ст.) снижение систолического и диастолического давлений и увеличение частоты пульса на 5–25 ударов в минуту. Механизм постуральной динамики артериального давления (его падения в незначительных пределах) у здорового человека объясняется снижением СВ приблизительно на 30% за счет уменьшения преднагрузки на правый желудочек (уменьшение венозного возврата). Незначительная и кратковременная постуральная динамика артериального давления у здорового человека ничем не проявляет себя клинически. Более того, в ряде случаев ее вообще выявить не удается.

При гиповолемии механизмы, задействованные в регуляции артериального давления в ортостазе у здорового человека, оказываются активированными изначально. Вследствие этого в положении стоя у пациента с гиповолемией возникает несоответствие между объемом внутрисосудистой жидкости (он уменьшен) и емкостью сосудистого русла, что определяет депонирование крови, уменьшение преднагрузки на правый желудочек, значительное снижение минутного объема крови, из-за чего падает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление. Как компенсаторная реакция (уменьшение стимуляции барорецепторов, избыточный уровень гормональной активности) развивается тахикардия. Гиповолемия является лишь одной из причин синдрома постуральной тахикардии (postural tachycardia syndrome, сокращенно POTS), подробное обсуждение которого, как и других причин гипотензии в ортостазе, не входит в нашу задачу.

Консенсусом специалистов были приняты следующие критерии постуральной гипотонии и тахикардии: снижение в ортостазе систолического АД на 20 мм рт. ст. и/или снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст., увеличение частоты сердечных сокращений на 30 ударов в одну минуту (Freeman R. et al., 2011).

Некоторые авторы рекомендуют оценивать постуральную динамику АД в течение 5 минут а для диагностики ортостатической гипотензии — наблюдать за пациентом 10 минут (Freeman R. et al., 2011; Benarroch E., 2012). Но при выраженной гиповолемии эти рекомендации оказываются трудновыполнимыми. Очевидно, что необходим индивидуальный подход с ориентировкой не только на объективные

данные, но и на субъективные ощущения больного. В нашей практике мы используем следующий порядок оценки постуральной гипотензии и тахикардии:

- пациент сохраняет лежачее положение (без подушки) в течение 2 мин;
- производится троекратное измерение АД и частоты пульса (за исходные показатели принимаются среднеарифметические значения);
- при поддержке (и страховке) медицинского персонала пациент занимает положение стоя;
- АД и частоту пульса регистрируют сразу, а затем через 1 и 2 мин после занятия положения стоя;
- на каждом из временных этапов в положении стоя выполнение пробы может быть прервано, если отмечено значимое снижение АД и увеличение частоты пульса или в случаях, когда появились жалобы на головокружение;
- при отрицательных результатах в течение 2 мин наблюдение за больным может быть продолжено до 5 мин с ежеминутной регистрацией показаний гемодинамики.

В ряде случаев у больного может отсутствовать постуральная гипотензия, но отмечаться выраженная тахикардия (иногда до 120 ударов в одну минуту). При оценке постуральной гипотензии следует также учесть тот факт, что она достаточно широко распространена в популяции, особенно у пожилых лиц в возрасте 65 лет и старше (до 20%). Одним из объяснений этого факта может быть возрастное снижение чувствительности вагальных и адренергических барорецепторов. В клинике наиболее частыми причинами постуральной гипотензии являются первичная и вторичная автономная нейропатия и побочное действие лекарств. При исключении первичной неврологической патологии причинами вторичной нейропатии чаще всего служат сахарный диабет и амилоидоз (Perlmuter L.C. и соавт., 2013).

Оценка состояния яремных вен. Определение югулярного венозного давления. Визуальная оценка наполненности яремных вен и определение яремного (югулярного) венозного давления (jugular venous pressure) несет информацию о величинах центрального венозного давления (ЦВД) и давления в правом предсердии (ДПП). Так как в норме центральная венозная часть общей системы циркуляции вмещает до 70% всего объема крови в организме, ЦВД и ДПП отражают ОЦК. Увеличение их значений свидетельствует о гиперволемии, а уменьшение — о гиповолемии (Beigel R. и соавт., 2013). Визуальная оценка наполненности яремных вен дает лишь приближенную оценку указанных выше гемодинамических параметров. При гиповолемии можно наблюдать спадение (коллапс) наружных яремных вен (проходят кнаружи от ножки *m. sternocleidomastoideus*, прикрепляющейся к ключице). В норме при положении больного лежа (без подушки) отмечается отчетливое заполнение наружной яремной вены, которая может спадать в положении сидя. При гиповолемии при положении пациента лежа не отмечается заполнения наружных яремных вен кровью. Однако для диагностики гиповолемии данный симптом чаще всего не используется из-за низкой его надежности.

Более точную (достоверную) информацию об уровне ЦВД несет определение югулярного венозного давления (ЮВД). Общепринятой рекомендацией для определения ЮВД является использование внутренней яремной вены (*v. jugularis interna*) с правой стороны. Эта рекомендация имеет под собой анатомическое обоснование.

Во-первых, внутренняя яремная вена больше по диаметру, имеет менее извитой ход и, не совершая каких-либо изгибов через брахиоцефальную вену, впадает в верхнюю полую вену, тогда как наружная яремная вена совершает по крайней мере два изгиба под прямым углом, прежде чем впадает в *v. subclavia dextra* (Constant J., 2000). Во-вторых, внутренняя яремная вена с левой стороны чаще подвергается компрессии со стороны аорты, особенно у пожилых лиц, поэтому определение ЮВД слева дает завышенные результаты. Неинвазивную (физикальную) методику определения центрального венозного давления разработал T. Lewis в 1930 г. Уровень ЦВД в норме, определяемый с помощью центрального (подключичного или югулярного) катетера, равняется 5–10 см вод. ст. (1 мм рт. ст. = 1,36 см вод. ст.). При определении ЮВД за его величину (в см вод. ст.) принимают сумму двух расстояний в сантиметрах. Первое расстояние представляет собой анатомическую дистанцию вглубь от угла грудины до середины внутренней емкости правого предсердия. Это расстояние принимается условно одинаковым и неизменяемым у любого пациента и равным 5 см. Второе расстояние составляет собственно объект измерения и отражает уровень ЮВД у конкретного пациента. Оно измеряется по вертикали от угла грудины вверх до точки пересечения с горизонтальной линией, проведенной через верхнюю границу (уровень) заполнения внутренней яремной вены кровью (см. рис. 4.4, цв. вкл.). У здорового человека с нормальными значениями ЦВД это расстояние по вертикали обычно не превышает 3–4 см. Складывая анатомическую дистанцию (5 см) и измеренное расстояние (3–4 см), мы получаем нормальные значения ЮВД — 8–9 см (8–9 см вод. ст.), что несколько ниже нормальных значений ЦВД, оцениваемых с помощью центрального катетера.

Порядок выполнения методики определения ЮВД у пациентов с гиповолемией. *Положение тела пациента.* При удовлетворительном состоянии больного обычно рекомендуют измерять ЮВД в положении больного лежа с приподнятой верхней половиной туловища под углом 30–45°. Однако при гиповолемии вследствие ортостатической гипотензии такое положение неприемлемо, так как дает значительно более низкие показатели по сравнению с теми, которые измеряются с помощью венозного катетера. В связи с этим наиболее оптимально горизонтальное положение больного (лежа без подушки) под углом 0°.

Визуализация внутренней яремной вены. Внутренняя яремная вена проецируется в треугольнике, образованном снаружи головкой *m. sternocleidomastoideus*, прикрепляющейся к ключице, внутренняя сторона треугольника представлена головкой *m. sternocleidomastoideus*, прикрепляющейся к грудине, а нижняя часть треугольника выполнена ключицей и грудиной (*рис. 4.3, цв. вкл.*).

С помощью бокового света (фонарика) в указанном треугольном пространстве визуализируют пульсацию внутренней яремной вены и по верхней границе ее делают отметку маркером.

Проведение замеров. Измеряют расстояние по вертикали над углом грудины до точки пересечения с горизонтальной линией, проведенной через отметку, сделанную маркером (*рис. 4.4, цв. вкл.*).

Симптомы, непосредственно связанные с причиной, вызвавшей гиповолемию. Эти симптомы определяются, с одной стороны, видом теряемой жидкости, а с другой — зависят от варианта компартмента, в который она эвакуируется. Жидкость может быть представлена кровью, желудочным соком (рвота), кишечным, панкреа-

тическим соками и желчью (дренажные потери), мочой (диуретики, осмотический и водный диурез), воспалительным экссудатом (панкреатит) и транссудатом (нефротический синдром), потом (кожа). Вариантов компартмента, в который теряется жидкость, может быть три: внешняя среда (кровоточение, рвота, диарея, дренажные потери, моча, кожа), просвет желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечное кровотечение) и третье пространство (см. выше). Потери жидкости организмом могут быть скрытыми, как это наблюдается в начале желудочно-кишечного кровотечения или при потерях в третье пространство. Поэтому гиповолемия может быть ключом в дифференциальной нозологической диагностике подобных патологических состояний, указанных в табл. 4.5.

Симптомы, непосредственно связанные с дизэлектролитемией и нарушением кислотно-основного состояния. Клиническая характеристика данных симптомов определяется видом теряемой жидкости (кровь, пот, моча, желудочно-кишечное содержимое), зависит от основной причины, вызвавшей эту потерю, и может быть связана с нарушением тканевой перфузии.

При дегидратации (потоотделение, гастроэнтерит и др.) выявляется гипернатриемия (гл. 3). Полиурия (диуретики, сольтеряющая почка) и дренажные потери сопровождаются гипокалиемией. При синдроме сдавления развивается гиперкалиемия и гиперфосфатемия. При рвоте происходит потеря бикарбонат-ионов и формируется гиперхлоремический ацидоз. Гипоксия тканей при их гипоперфузии является причиной накопления лактата (метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом). Нарушения электролитного и кислотно-основного обмена — причина появления соответствующих симптомов (гл. 3).

4.1.3. Кардиоренальные синдромы

Общее понятие о кардиоренальном синдроме. Термин *кардиоренальный синдром* впервые появился в медицинской литературе благодаря публикации P. Ledoux в 1951 г. Под ним автор понимал сочетание сердечной и почечной недостаточности. В 2004 г. M.G. Shlipak и B.M. Massie опубликовали работу, в которой привлекли внимание кардиологов к проблеме ренальной дисфункции у больных, первично госпитализируемых по поводу сердечной недостаточности. К тому времени в литературе появились исследования, в которых было установлено, что ренальная дисфункция, идентифицируемая на основании увеличения уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л) по сравнению с базальным уровнем, отмечается у 25–45% больных с ухудшением течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Подобное «незначительное» ухудшение функции почек, которое клиницистами в то время практически не принималось во внимание и интуитивно объяснялось снижением СВ при ХСН, тем не менее сопровождалось увеличением сроков госпитализации и ассоциировалось с 33-процентным увеличением риска смерти в первые 6 мес. после выписки из стационара (Smith G.L. et al., 2003). Вопреки упрощенному патофизиологическому объяснению ренальной дисфункции при ХСН у 37–55% больных не было выявлено систолической дисфункции (фракция выброса ≥ 40%) и у 40% пациентов отсутствовали клинические симптомы «состояния с низким сердечным выбросом» (Forman D.E. et al., 2004). Впоследствии было установлено, что в патогенезе ассоциации сердечной и почечной дисфункций, помимо гемодинамических нарушений,

лежат самые различные механизмы: активация нейрогуморальной системы, нарушение водно-электролитного обмена, гипоперфузия почек вследствие сопутствующего атеросклероза почечных артерий, генерализированная эндотелиальная дисфункция и многое другое. Стало очевидным, что «кардиоренальный синдром» — это комплекс различных патологических состояний, имеющих разный патогенез. В 2008 г. C. Ronco предложил выделить пять типов кардиоренального синдрома, причем каждый из них характеризовался свойственным только ему патогенезом (Ronco C. et al., 2008). В этом же году комитет специалистов по качеству острого диализа — ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) на основе консенсуса и классификации Ronco C. разработал концепцию кардиоренальных синдромов, включающую в себя вопросы эпидемиологии, патогенеза, классификации, профилактики и терапии.

Кардиоренальные синдромы — термин, который объединяет гетерогенную группу острых и хронических клинических состояний, при которых дисфункция одного органа (сердца или почек) инициирует или усиливает недостаточность другого. В зависимости от первичности поражения сердца или почек, устанавливаемой анамнестически, следует различать кардиоренальный и ренокардиальный синдромы, каждый из которых может быть острым или хроническим, что определяется характером дисфункции первично пораженного органа. Таким образом, можно выделить острый и хронический кардиоренальные синдромы (тип I и II), острый и хронический ренокардиальные синдромы (тип III и тип IV) (*табл. 4.8*). Классификация также предусматривает выделение вторичного кардиоренального синдрома (тип V), под которым понимают одновременное острое повреждение сердца и почек при системных процессах (например, при сепсисе, СКВ, системном васкулите, вирусной инфекции и др.).

Таблица 4.8

Кардиоренальные синдромы (КРС)

Тип I **Острый кардиоренальный синдром**	Острое ухудшение сердечной функции (острая сердечная недостаточность), ведущее к острому повреждению почек
Тип II **Хронический кардиоренальный синдром**	Хроническое нарушение сердечной функции (хроническая сердечная недостаточность), ведущее к хронической дисфункции почек (хронической болезни почек)
Тип III **Острый ренокардиальный синдром**	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек), ведущее к острому нарушению сердечной функции (острой сердечной недостаточности)
Тип IV **Хронический ренокардиальный синдром**	Хроническая дисфункция почек в виде ХБП, ведущая к снижению функции сердца (ХСН) вследствие гипертрофии и фиброза миокарда, что ассоциируется с увеличением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Тип V **Вторичный кардиоренальный синдром**	Системный патологический процесс (например, сепсис), ведущий к острому повреждению сердца и почек и к развитию дисфункции двух органов

Участники первой (2008) и второй (2012) согласительной конференций по КРС, обратив внимание на различие в патогенезе отдельных его типов, подчеркнули необходимость использования этого термина *во множественном числе*. В случае его применения в единственном числе необходимо указывать тип КРС, обозначаемый римской цифрой, или сопровождать его соответствующим названием (см. табл. 4.8). В соответствии с тематикой изложения далее будет дана подробная характеристика острому кардиоренальному синдрому (тип I), поскольку острый ренокардиальный синдром (тип III) представляет собой осложненное течение самого ОПП в виде сердечной недостаточности, о чем подробно говорилось в гл. 3.

Острый кардиоренальный синдром. При остром кардиоренальном синдроме (ОКРС) (тип I) (см. табл. 4.8) первично нарушенная функция сердца в виде острой сердечной недостаточности (ОСН) приводит к вторичному развитию острой дисфункции почек. Острая дисфункция почек может развиваться *de novo* (ОПП) или наслаиваться на предшествующую ХБП (ОПП на ХБП). У больного с ОСН основная сердечно-сосудистая патология как правило представлена атеросклерозом, артериальной гипертензией, СД, ХСН, поэтому у значительной доли этих пациентов (до 30%) исходно уже имеется ХБП. Таким образом, на практике врач сталкивается чаще с вариантом ОПП на ХБП при остром кардиоренальном синдроме.

Эпидемиология острого кардиоренального синдрома. В настоящее время происходит накопление данных по эпидемиологии ОКРС. По имеющимся в литературе на сегодняшний день сведениям, ОПП регистрируется в 40–70% случаев острой сердечной недостаточности, и в 32% случаев оно ассоциируется с неблагоприятными ближайшими исходами в виде повторных госпитализаций, высокой летальности, необходимости постоянной ЗПТ. Отдаленные неблагоприятные исходы (через год после перенесенного ОПП) отмечаются у 68% пациентов. Структура отдаленных неблагоприятных исходов включает в себя повторные госпитализации, летальные исходы, пожизненную ЗПТ (Roy A.K. et al., 2013). Развитие ОПП при острой сердечной недостаточности, причиной которой послужил острый коронарный синдром, имеет еще большее прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов. Среди 3210 подобных пациентов летальный исход регистрировался в 21% случаев (против 1% у больных с ОКС без ОПП) (Makenzi G. и соавт., 2013). Использование любой из классификаций ОПП (RIFLE, AKIN, KDIGO), отражающих стадийность дисфункции почек, а возможно и тяжесть течения патологического процесса в почечной паренхиме, дает важную прогностическую информацию в отношении оценки степени риска осложнений и неблагоприятных исходов, которые нарастают по мере падения функции почек. При наблюдении за 637 пациентами с ОКРС риск неблагоприятных исходов на 30-й день при I ст. ОПП (KDIGO) составлял 3,9%, при II ст. — 19,4%, а при III ст. — 101,6% (Roy A.K. et al., 2013).

Патогенез острого кардиоренального синдрома. Патогенез ОКРС определяется сочетанием гемодинамических и негемодинамических факторов (*табл. 4.9*).

Преобладание того или иного патогенетического фактора, а также их сочетания при ОКРС зависит от характера гемодинамического профиля пациента с ОСН, который может быть установлен по клиническим симптомам у постели больного. В 1976 г. J.S. Forrester и соавт. и в 1989 г. L.W. Stevenson и J.K. Perloff на основании прямого определения таких гемодинамических параметров, как давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) (в норме ≤ 18 мм Hg) и сердечного индекса (отношение СВ

к площади тела, в норме > 2,2 л/мин/м²), оценили валидность некоторых субъективных и целого ряда физикальных симптомов в отношении диагностики венозного застоя и системной гипоперфузии при ОСН (*табл. 4.10*).

В условиях ОРИТ, куда чаще всего госпитализируются пациенты с ОСН, симптомы венозного застоя могут быть дополнены определением ЦВД (в норме 0–6 мм рт. ст. или 8–10 см вод. ст.), которое коррелирует в большинстве случаев с ДЗЛА. Определение симптомов венозного застоя, дополненных измерением ЦВД,

Таблица 4.9

Факторы патогенеза острого кардиоренального синдрома

Гемодинамические факторы	♦ Снижение почечного кровотока ♦ ухудшение интраренальной ауторегуляции гломерулярного кровотока ♦ вазоконстрикция интраренальных артерий ♦ увеличение почечного венозного давления ♦ снижение величины кровотока в почечных артериях вследствие их атеросклероза
Негемодинамические факторы	♦ Активация симпатической нервной системы ♦ активация РААС ♦ активация воспаления ♦ оксидативный стресс ♦ снижение продукции оксида азота

Таблица 4.10

Субъективные и физикальные симптомы венозного застоя крови и системной гипоперфузии при острой сердечной недостаточности

Симптомы венозного застоя	Симптомы системной гипоперфузии
♦ Ортопноэ ♦ расширение югулярных вен и повышение югулярного венозного давления ♦ влажные хрипы в нижних отделах легких (крепитация) ♦ гепатоюгулярный рефлюкс ♦ асцит ♦ периферические отеки ♦ третий тон (ритм галопа) ♦ акцент II тона на легочной артерии ♦ интерстициальный отек легких при рентгенографии грудной клетки	♦ Снижение пропорционального* пульсового давления < 25% ♦ альтернирующий пульс ♦ неортостатическая гипотензия ♦ холодные конечности (кисти, стопы) ♦ симптомы со стороны ЦНС (головокружение, снижение памяти, утомляемость, невозможность сосредоточиться, нарушение мыслительных процессов)

Примечание: * — пропорциональное пульсовое давление определяется по формуле:

$$\frac{АД_{сист} - АД_{диаст}}{АД_{сист}} \times 100\%.$$

Снижение этого показателя до 25% и ниже коррелирует с СИ ≤ 2,2 л/мин/м² (в норме 2,2–3,6 л/мин/м²) (наиболее значимый симптом при диагностике системной гипоперфузии).

Таблица 4.11

Основные клинические гемодинамические профили при острой сердечной недостаточности

Симптомы венозного застоя	Симптомы гипоперфузии	
	есть	нет
Есть	Влажный и холодный* (C)	Влажный и теплый* (B)
Нет	Сухой и холодный* (L)	Сухой и теплый* (A)

Примечание: * — наименование клинического гемодинамического профиля, A, B, C, L — буквенное обозначение профиля.

и оценка симптомов системной гипоперфузии позволяют выделить четыре основных гемодинамических профиля ОСН (*табл. 4.11*).

Дифференциация гемодинамического профиля у постели больного позволяет ориентировочно говорить о прогнозе неблагоприятных исходов и планировать преимущественный вариант терапии. Летальность в течение года наиболее высока при клинических гемодинамических профилях B и C.

Больные с профилем A (сухой и теплый) имеют наилучший прогноз. Пациенты профиля B (влажный и теплый) должны получать диуретики для снижения давления наполнения камер сердца, возможно, без присоединения вазодилататоров. При гемодинамическом профиле C (влажный и холодный) потребуется более интенсивная диуретическая терапия, возможно, ультрафильтрация и применение вазодилататоров. Инотропную терапию при этом следует использовать с осторожностью. Бета-блокаторы могут применяться без опасения при профиле A, но с осторожностью у больных с профилем B (не рекомендуется наращивать дозу, если больные до этого получали β-блокаторы), при профиле C рациональнее отменить β-блокаторы до момента достижения компенсации. Пациенты профиля L представляют собой больных с выраженной дилатацией желудочков сердца, митральной регургитацией, у которых значительно снижены резервы сердца; минимальная физическая нагрузка вызывает появление или усиление симптомов СН у таких пациентов. В подобных случаях обычно ставится вопрос о хирургической коррекции (клапанных дефектов), трансплантации сердца или подключении бивентрикулярного кардиостимулятора.

При двух холодных гемодинамических профилях отмечается снижение СВ и ЭЦО, а в случае присоединения венозного застоя наблюдается повышение ЦВД (влажный и холодный). При развитии кардиоренального синдрома I типа снижение почечного кровотока происходит из-за низкого уровня СВ и ЭЦО, но только этих двух факторов недостаточно. Полагают, что нейрогуморальная активация (ренин-ангиотензиновая система и симпатическая импульсация) вызывает спазм афферентных артериол и тем самым способствуют снижению почечного кровотока. Низкие значения СВ и ЭЦО сопровождаются снижением АД, которое не компенсируется системой ауторегуляции. При холодных гемодинамических профилях почечный кровоток снижается даже в отсутствие значимого увеличения ЦВД.

При влажных гемодинамических профилях отмечается нарастание ЦВД, которое передается на почечные вены, в случае асцита повышается интраабдоминальное давление, что также способствует увеличению почечного венозного давления.

Высокое давление в почечных венах обусловливает снижение перфузионного давления и падение СКФ. Так как почка находится в капсуле, а высокое венозное давление способствует увеличению интерстициального интраренального давления, происходит коллапс канальцев нефрона и снижение СКФ. При теплых гемодинамических профилях речь идет о больных, длительно страдающих сердечно-сосудистой патологией, у большей части пациентов имеется ХБП, а у 40% выявляется обструктивный атеросклероз почечных артерий. Как правило, до момента развития ОСН пациенты получают иАПФ, антагонисты AT_1-рецепторов, а нередко НПВП. На этом неблагоприятном фоне, предрасполагающем к нарушениям ауторегуляции внутрипочечного кровотока, даже умеренное снижение СВ и ЭЦО способно вызвать снижение почечного кровотока и СКФ.

Влажный и теплый — это наиболее часто встречающийся вариант гемодинамического профиля при острой и выраженной хронической сердечной недостаточности. Для данной категории больного характерны высокие цифры АД, а потому повышение ЦВД хотя и способствует снижению СКФ, но в меньшей степени по сравнению с холодным профилем. В схемах лечения таких пациентов также должны присутствовать мочегонные и ультрафильтрация, но уровень АД при этом необходимо поддерживать в достаточно высоких пределах (не ниже 130–140/80 мм рт. ст.). В противном случае сами лечебные мероприятия могут стать причиной ОПП. Таким образом, определение варианта гемодинамического профиля имеет решающее значение для принятия решения о характере лечебных мероприятий у постели больного с острым кардиоренальным синдромом I типа. Во многих клинических рекомендациях по лечению больных с ОСН обращается внимание на необходимость определения гемодинамического профиля во всех случаях вне зависимости от функционального состояния почек.

Диагностика острого кардиоренального синдрома 1 типа. Диагностика ОКРС включает в себя констатацию ОСН и ОПП, а также анализ анамнестических данных, целью которого является установление последовательности событий (острый кардиоренальный или острый ренокардиальный синдромы).

Острая сердечная недостаточность — это ургентный, жизнеугрожающий клинический синдром, характеризующийся острым возникновением или быстрым прогрессированием субъективных и физикальных симптомов, обусловленных нарушениями наполнения желудочков сердца кровью или ее выброса, требующий неотложной госпитализации и терапии.

ОСН может возникнуть впервые как результат острого повреждения сердца различной причины (ОСН *de novo*) либо явиться следствием острой декомпенсации ХСН из-за воздействия преципитирующих факторов. ОСН может протекать со снижением ФВЛЖ (< 40%) (систолическая сердечная недостаточность) или с сохранной ФВЛЖ (диастолическая сердечная недостаточность). ОСН может сопровождаться развитием кардиогенного шока. Основные причины и факторы, приводящие к возникновению ОСН, указаны в *табл. 4.12* (Терещенко С.Н. и соавт., 2013).

Основные цели диагностики острой сердечной недостаточности

1. Установить диагноз ОСН.
2. Выявить основную причину.
3. Определить факторы, приведшие к острой декомпенсации. Установить характер гемодинамического профиля.

4. Оценить характер сопутствующей патологии.
5. Оценить риск и прогноз.

Тщательное клиническое исследование пациента, направленное на выявление субъективных и физикальных симптомов сердечной недостаточности (венозного застоя и гипоперфузии) (см. табл. 4.10) и факторов, обусловливающих острую декомпенсацию сердечной деятельности (см. табл. 4.12) позволяет установить клинический вариант ОСН (*табл. 4.13*) (Терещенко С.Н. и соавт., 2013).

Выделение клинического варианта и определение характера гемодинамического профиля ОСН позволяет назначить патогенетически выверенную терапию и осуществлять динамический контроль во время ее проведения. Установлению диагноза ОСН иногда помогает балльная оценка состояния больного (*табл. 4.14*) (McKelvie R.S. et al., 2013).

У пациентов с клинически невысокой (низкой и промежуточной) вероятностью ОСН рекомендуется исследование крови с определением уровня натрийуретических гормонов: мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого (терминального) фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-про-BNP).

Система натрийуретических пептидов задействована в регуляции водно-солевого обмена, артериального давления и может оказывать воздействие на структуру миокарда и его функцию. Мозговой натрийуретический гормон впервые был обна-

Таблица 4.12

Основные причины и факторы, приводящие к возникновению ОСН

Обычно способствующие быстрому клиническому ухудшению	Тахиаритмия с высокой ЧСС или выраженная брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости
	Острый коронарный синдром
	Остро возникшие нарушения внутрисердечной гемодинамики (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана и другие)
	Тромбоэмболия легочной артерии¶
	Гипертензивный криз
	Тампонада сердца
	Расслоение аорты
	Осложнение кардиохирургических операций
	Кардиомиопатия при беременности
Обычно приводящие к не столь быстрому клиническому ухудшению	Инфекция (включая инфекционный эндокардит)
	Обострение ХОБЛ/бронхиальной астмы
	Анемия
	Нарушение функции почек
	Плохая приверженность к диете/медикаментозному лечению
	Ятрогения (прием НПВП или кортикостероидов, введение избыточного количества жидкости, лекарственные взаимодействия)
	Тахиаритмия, брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости, не приводящие к внезапному, выраженному изменению ЧСС
	Неконтролируемая артериальная гипертензия Гипо- или гипертиреоз
	Злоупотребление алкоголем или наркотиками

Таблица 4.13

Наиболее распространенные клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Впервые возникшая ОСН	Обычно имеется явный провоцирующий фактор и нет существенной задержки жидкости	*Основная цель:* устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора; осторожное применение мочегонных, чтобы не вызвать гиповолемию
Декомпенсация ХСН	Во многих случаях сопровождается выраженной задержкой жидкости или имеется явный провоцирующий фактор; ФВЛЖ может быть снижена или сохранена	*Основная цель:* устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора (мочегонные при задержке жидкости, вазодилататоры при высоком АД и др.); оптимизация лечения ХСН (с учетом ФВЛЖ)
Повышенное систолическое АД (>160 мм рт. ст.)	В основном застой в легких с признаками задержки жидкости или без них; у многих больных сохраненная ФВЛЖ	*Основная цель:* снижение АД и устранение задержки жидкости. *Основные способы:* вазодилататоры; внутривенно фуросемид
Выраженный застой/отек легких	Тяжелый респираторный дистресс с влажными хрипами над легкими и насыщением крови кислородом < 90% при дыхании комнатным воздухом до начала лечения; ФВЛЖ может быть сниженной или сохранной	*Основная цель:* снижение давления в капиллярах легких. *Основные способы:* положение сидя (если нет артериальной гипотонии); поддержка дыхания (обычно неинвазивная, с созданием сопротивления выдоху); внутривенно морфин (особенно при удушье, возбуждении); вазодилататоры (если АД нормальное или высокое); внутривенно фуросемид при признаках задержки жидкости; негликозидные кардиотонические средства при гипотонии и гипоперфузии у больных с низкой ФВЛЖ
Гипертензивная ОСН	Острый застой в легких/отек легких на фоне необычно высокого АД у больных с относительно сохранной сократительной функцией ЛЖ; выраженной задержки жидкости обычно нет	*Основная цель:* скорейшее снижение АД. *Основные способы:* преимущественно вазодилататоры; осторожность при выборе дозы фуросемида
Молниеносный отек легких	Внезапное начало; часто осложняет гипертензивный криз; хорошо отвечает на вазодилататоры и диуретики	*Основная цель:* скорейшее снижение АД и устранение задержки жидкости. *Основные способы:* внутривенно вазодилататоры; внутривенно фуросемид; поддержка дыхания (обычно неинвазивная, с созданием сопротивления выдоху); внутривенно морфин

Продолжение

Окончание табл. 4.13

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Нормальное или умеренно повышенное АД	Симптомы обычно нарастают постепенно, параллельно с задержкой жидкости; преобладает застой в большом круге кровообращения; возможна дисфункция органов, характерная для ХСН	*Основная цель:* устранение задержки жидкости. *Основные способы:* внутривенно фуросемид; при необходимости вазодилататоры
Низкое систолическое АД (< 90 мм рт. ст.)	В большинстве случаев низкий сердечный выброс и сниженная функция почек	*Основная цель:* поддержание достаточного сердечного выброса. *Основные способы:* внутривенное введение жидкости (при отсутствии застоя в легких); устранение выраженных аритмий; негликозидные кардиотонические средства у больных с низкой ФВЛЖ; при невозможности повысить систолическое АД > 100 мм рт. ст. и сохранении гипоперфузии рассмотреть целесообразность введение вазопрессорных средств, механические способы поддержки кровообращения; поддержка дыхания
Кардиогенный шок	Низкое АД с гипоперфузией тканей, сохраняющиеся после коррекции преднагрузки (ликвидации гиповолемии) и серьезных аритмий; может протекать с застоем в легких и без него	
Изолированная правожелудочковая недостаточность	Признаки застоя в большом круге кровообращения в сочетании с отсутствием застоя в легких; может сопровождаться синдромом низкого сердечного выброса	*Основная цель:* коррекция причины правожелудочковой недостаточности. *Основные способы:* реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме, тромболитическая терапия при ТЭЛА с шоком; избегать снижения преднагрузки для правого желудочка (вазодилататоры, диуретики в избыточных дозах); избегать внутривенного введения жидкости (кроме случаев инфаркта миокарда правого желудочка); поддерживать синхронное сокращение предсердий и желудочков; при необходимости негликозидные кардиотонические и/или вазопрессорные средства; поддержка дыхания
ОСН при остром коронарном синдроме	Любые формы ОСН у больного с острым коронарным синдромом	*Основная цель:* скорейшее восстановление адекватного коронарного кровотока, устранение ишемии миокарда. *Основные способы:* реваскуляризация миокарда, тромболитическая терапия (при показаниях); внутривенно нитраты; бета-адреноблокаторы (если нет противопоказаний); внутривенно морфин (при болевом синдроме); коррекция проявлений ОСН
ОСН с высоким сердечным выбросом	Обычно застой в легких у больных с выраженной тахикардией	Устранение тахикардии (включая воздействие на ее причину, если это возможно)

Таблица 4.14

Балльная система оценки состояния больного с целью диагностики ОСН

Показатель	Число баллов
Возраст > 75 лет	1
Наличие ортопноэ	2
Отсутствие кашля	1
Использование петлевых диуретиков на догоспитальном этапе	1
Влажные хрипы при аускультации легких	1
Отсутствие лихорадки	2
Повышение NT-pro-BNP	4
Интерстициальный отек легких на рентгенограмме грудной клетки	2

Вероятность ОСН: низкая — 0–5; средняя — 6–8; высокая — 9–14.

ружен в мозговой ткани, но первично он образуется в желудочках сердца. Поэтому название пептида не соответствует его месту первичного образования и функции, которая распространяется на весь организм. Очень часто термин «мозговой» (*brain*) в названии опускают и говорят о В-типе натрийуретического гормона. Сначала высвобождается прогормон — pro-BNP, который далее превращается в активный метаболит — BNP, состоящий из 32 аминокислот и в биологически инертный метаболит — N-концевой-pro-BNP, состоящий из 76 аминокислот. Другой натрийуретический гормон представлен предсердным (атриальным) натрийуретическим пептидом (ANP), который продуцируется в основном миоцитами предсердий, но в ряде случаев образуется мышечными клетками миокарда желудочков. В крови данный гормон циркулирует в виде биологически активного пептида (ANP), состоящего из 28 аминокислот, либо в виде прогормона, средняя часть молекулы которого (*mid-regional*) носит название MP-pro-ANP. Стимулом для синтеза всех натрийуретических гормонов является увеличение степени наполнения желудочков кровью, что вызывает диастолический миокардиальный стресс растяжения волокон. В практике на сегодняшний день используется определение концентрации в крови BNP и NT-pro-BNP для диагностики острой и хронической (разная степень повышения концентрации гормонов) сердечной недостаточности.

Оценка уровней концентраций BNP и NT-pro-BNP используется как для исключения наличия ОСН у пациента, так и для подтверждения ее наличия. Для исключения наличия ОСН у больного концентрация BNP должна быть меньше 100 пг/мл, а уровень NT-pro-BNP — ниже 300 пг/мл. Для подтверждения наличия ОСН у пациента концентрация BNP должна составлять более 500 пг/мл, а уровень NT-pro-BNP должен быть выше 900 пг/мл у лиц 50–75 лет и более 1800 пг/мл у пациентов, возраст которых более 75 лет.

Использовать натрийуретические пептиды для диагностики ОСН у больных с ОКРС необходимо с большой осторожностью. BNP удаляется из циркуляции крови путем рецептор-обусловленного внутриклеточного метаболизма, распадается под действием нейтральной эндопептидазы и далее фильтруется в клубочке. Концентрация натрийуретических пептидов в крови у больных со сниженной СКФ (при ХБП) повышена вне зависимости от клинических признаков сердечной недостаточности. Вопрос о выборе «отрезных точек» в концентрациях натрийуретических

Таблица 4.15

Некоторые клинические данные больных, госпитализирующихся по поводу острой сердечной недостаточности*

Клиническое проявление	%
ИБС	60
Артериальная гипертензия	70
Сахарный диабет	40
Фибрилляция предсердий	30
ХБП	30
Систолическое артериальное давление:	
> 140 мм рт. ст.	50
90–140 мм рт. ст.	45
< 90 мм рт. ст.	5

* По данным литературы.

пептидов у больных со сниженной СКФ пока остается открытым. В одной из работ было показано, что у лиц со СКФ < 60 мл/мин «отрезной точкой» для подтверждения диагноза ОСН является концентрация NT-pro-BNP более 1200 пг/мл (Anwaruddin S. et al., 2006). По-видимому, за уровень NT-pro-BNP у больных с ОКРС для диагностики ОСН может быть принята концентрация пептида, равная 1800 пг/мл. Рациональнее при ОКРС использовать оценку NT-pro-BNP в сочетании с наличием клинических симптомов ОСН (см. табл. 4.10). В оценке прогноза больного с ОКРС имеет значение учет немодифицируемых и модифицируемых факторов риска. К числу последних можно отнести сопутствующую сердечно-сосудистую и почечную патологии, острый коронарный синдром как основную причину развития ОСН, а также прием ингибиторов АПФ (и антагонистов AT_1-рецепторов), НПВП, мочегонных на догоспитальном этапе (*табл. 4.15*).

В отношении неблагоприятного прогноза имеет значение тяжесть сердечной дисфункции на момент поступления: наличие отека легких, тахиаритмии, II–III класс СН по Killip, низкая ФВЛЖ.

Диагностика острого повреждения почек осуществляется на основании общих принципов. Для оценки тяжести ОПП может использоваться любая система классификации: RIFLE, AKIN, KDIGO. Но предпочтение следует отдавать классификации тяжести течения ОПП по KDIGO. Это объясняется тем, что при ОСН классификация KDIGO позволяет диагностировать ОПП в 36,6% случаев, тогда как RIFLE только в 14,3% случаев. Классификация ОПП KDIGO лучше прогнозирует исходы ОПП: относительный риск летального исхода при ОПП в случае оценки дисфункции почек по KDIGO выше, чем при использовании классификации RIFLE (Rodrigues F.B. et al., 2013).

4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии

Терминология. Термин «синдром интраабдоминальной гипертензии» в отечественной медицине принят как эквивалент международного термина, звучащего в английской транскрипции как *abdominal compartment syndrome* (дословно: «синдром абдоминального компартмента» или «абдоминальный компартмент-син-

дром»). Термин *abdominal compartment syndrome* подразумевает нарушение функции внутренних органов (сердца, легких, почек, кишечника) вследствие увеличения внутрибрюшного давления (интраабдоминальной гипертензии), превышающего определенный порог, имеющий весьма значительные индивидуальные различия. Например, у лиц с морбидным ожирением и у беременных интраабдоминальное давление может достигать 10–15 мм рт. ст. (в норме 0–5 мм рт. ст.) без каких-либо последствий в отношении внутренних органов брюшной полости и организма в целом. Это означает, что не всякое повышение внутрибрюшного давления имеет своим последствием дисфункцию внутренних органов. В широком смысле под компартмент-синдромом понимают дисфункцию тканей и органов, располагающихся в данном компартменте (отделе) вследствие нарушения кровообращения в нем, возникающего по причине увеличения гидростатического давления. В основе повышения гидростатического давления может лежать целый ряд патофизиологических причин: ишемия/реперфузия, прямая травма, воспаление (отек), кровотечение (гематома). Увеличение гидростатического давления внутри компартмента приводит к нарушению кровотока по капиллярам и к гипоксическому повреждению тканей. Варианты компартмент-синдромов описаны практически для всех анатомических областей человеческого тела. Клинически наиболее значимы три области: конечности, грудная и брюшная полости. Компартмент-синдромы в различных анатомических областях классифицируют на первичные (патология внутри компартмента), вторичные (первопричина вне компартмента), а также с учетом этиологии (травма, кровотечение, ожоги и др.) (Balogh Z.J., Butcher N.E., 2010).

Емкое патофизиологическое содержание английского термина «компартмент-синдром», его использование различными специалистами (травматологами, торакальными и абдоминальными хирургами, неврологами и др.) свидетельствует о том, что термин «синдром интраабдоминальной гипертензии» недостаточно точно отражает патофизиологическую суть оригинала.

Патофизиология интраабдоминального давления. В норме уровень интраабдоминального давления колеблется в пределах 0–5 мм рт. ст., определяется комплаенсом передней брюшной стенки и зависит от индекса массы тела. При ожирении интраабдоминальное давление может увеличиваться до 10–15 мм рт. ст., однако комплаенс передней брюшной стенки предупреждает сдавление внутренних органов. Инстраабдоминальное давление определяет уровень абдоминального перфузионного давления, от величины которого зависит кровообращение во внутренних органах. Абдоминальное перфузионное давление представляет собой разницу между уровнем среднего артериального давления и интраабдоминального давления. Целевым уровнем такого давления в реанимационной практике принято считать 60 мм рт. ст. В случаях интраабдоминальной гипертензии повышение артериального давления может препятствовать снижению абдоминального перфузионного давления и предупреждать развитие абдоминального компартмент-синдрома (еще один аргумент в пользу неточности отечественного термина «синдром интраабдоминальной гипертензии»). Комплаенс передней брюшной стенки в достаточно широких пределах способен компенсировать интраабдоминальную гипертензию. Примерами могут служить ожирение, беременность, асцит. Но когда степень растяжения передней брюшной стенки достигает максимума, возможности комплаенса (дальнейшего расширения) критически снижаются, что приводит к падению абдоминального перфузионного давления с соответствующими клиническими последствиями.

Интраабдоминальной гипертензией называют уровень давления внутри брюшной полости ≥ 12 мм рт. ст., который сохраняется в течение длительного времени (Malbrain M.L. и соавт., 2006). Принято выделять четыре степени интраабдоминальной гипертензии: I ст. — 12–15 мм рт. ст., II ст. — 16–20 мм рт. ст., III ст. — 21–25 мм рт. ст., IV ст. > 25 мм рт. ст. В патологических условиях причиной интраабдоминальной гипертензии могут служить увеличение объема внутренних органов, уменьшение свободного объема брюшной полости (асцит, перитонит, опухоли и др.), снижение комплаенса передней брюшной стенки (отеки, ожоги).

Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) (абдоминальный компартмент-синдром) определяют как стойкое увеличение интраабдоминального давления более 20 мм рт. ст., сочетающееся с появлением дисфункции внутренних органов. Последнее обстоятельство имеет наибольшее значение, т.к. именно оно определяет патофизиологическую суть синдрома. СИАГ редко когда развивается при цифрах интраабдоминального давления менее 10 мм рт. ст. и почти всегда присутствует, если оно повышается до 25 мм рт. ст. Значения интраабдоминального давления в пределах 10–25 мм рт. ст. могут приводить или могут не приводить к развитию СИАГ, что зависит от степени выраженности компенсаторных реакций (комплаенс передней брюшной степени, уровень АД).

Патофизиология СИАГ. СИАГ сопровождается нарушением кровообращения практически во всех внутренних органах. Повышается внутричерепное давление и снижается церебральное перфузионное давление, что обусловливает наличие в клинике симптомов ишемии головного мозга. Желудочно-кишечный тракт оказывается наиболее чувствительным внутренним органом к повышению интраабдоминального давления, так как уже при уровне давления в брюшной полости 10 мм рт. ст. нарушается мезентериальный кровоток. Особенно выражен этот эффект при сопутствующем кровотечении или гиповолемии. Сдавление венозных сосудов кишечника приводит к развитию отека слизистой кишечника. Отек стенки кишечника и его ишемия вследствие гипоперфузии снижают барьерную функцию слизистой оболочки, что приводит к транслокации микробной флоры из просвета кишечника в кровь с последующим формированием сепсиса и/или полиорганной недостаточности. СИАГ приводит к снижению способности печени по конвертации лактата, поэтому лактатацидоз может персистировать даже после того, как будут восстановлены показатели гемодинамики (СВ и САД). Высокое стояние диафрагмы, отмечаемое уже при повышении интраабдоминального давления до 10 мм рт. ст., вызывает компрессию сердца и уменьшение комплаенса и сократимости желудочков. Высокое внутрибрюшное давление приводит к сдавлению нижней полой вены, что уменьшает венозный возврат к сердцу и обусловливает снижение СВ и АД. Нарушение оттока крови из вен нижних конечностей приводит к развитию периферических отеков ног и к увеличению риска венозных тромбозов. Высокое стояние диафрагмы обусловливает сдавление легких, нарушение газообмена, возникновение ателектазов и активацию инфекции.

Кульминаций гемодинамических изменений и сдавления внутренних органов является развитие преренального ОПП (*рис. 4.5*), в патогенезе которого важную роль, помимо снижения СВ, играет сдавление нижней полой и почечной вен, что обусловливает снижение перфузионного давления и увеличение интраренального интерстициального давления, а также прямая компрессия почек. При повышении интраабдоминального давления до 15 мм рт. ст. развивается олигурия, а при значениях давления 30 мм рт. ст. формируется анурия.



Рис. 4.5. Патогенез преренального острого повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии

Диагностика СИАГ. В связи с тем, что субъективные и физикальные симптомы СИАГ не обладают высокой специфичностью и чувствительностью, очень важно иметь «высокий уровень индекса подозрения», который формируется в ходе анализа факторов риска.

Факторы риска синдрома инраабдоминальной гипертензии:

- оперативные вмешательства на грудной и брюшной полостях;
- интенсивная терапия гиповолемии (внутривенные инфузии более 10 л кристаллоидных или 5 л коллоидных растворов в течение 24 ч);
- массивные возмещения кровопотери (более 10 доз эритроцитарной массы в течение суток);
- системная гипотермия (t < 33 °C);
- сепсис, тяжелый сепсис, септический шок;
- критические состояния больных (любой этиологии), страдающих циррозом печени с асцитом или печеночной недостаточностью;
- искусственная вентиляция легких, особенно с положительным давлением на выдохе.

Субъективные симптомы иногда трудно учесть из-за критического состояния пациентов. Обычно присутствуют боли и распирание живота, вздутие кишечника, одышка, слабость. Большую диагностическую ценность представляют физикальные симптомы, однако и они не обладают специфичностью. Определяется напряженный живот, резистентный к сдавлению кистями обеих рук. Данный симптом присутствует, как правило, при значениях интраабдоминального давления ≥ 15 мм рт. ст. В одном из проспективных исследований чувствительность данного симптома составила 56%, а специфичность — 87%, однако положительная предикторная ценность — только 35% (Kirkpatrick A.W. et al., 2000). Из других симптомов следует ука-

Таблица 4.16

Комплекс консервативных мероприятий, направленных на снижение интраабдоминального давления

1. Улучшение абдоминального комплаенса	♦ седация и анальгезия ♦ нейромускулярная блокада ♦ лежачее положение больного с низким изголовьем (< 30°)
2. Эвакуация интраабдоминального содержимого	♦ парацентез ♦ чрескожный дренаж
3. Эвакуация содержимого желудочно-кишечного тракта	♦ назогастральная декомпрессия ♦ ректальная декомпрессия ♦ прокинетические средства
4. Ликвидация положительного водного баланса	♦ ограничить введение жидкостей ♦ диуретики ♦ коллоиды/гипертонические растворы у пациентов с тяжелыми ожогами ♦ гемодиализ/ультрафильтрация
5. Поддержка функционирования внутренних органов и снижение капиллярной «утечки»	♦ поддержание абдоминального перфузионного давления > 60 мм рт. ст. путем вазопрессоров ♦ оптимизация вентиляционной поддержки ♦ антибиотикотерапия при сепсисе

зать на расширение югулярных вен и повышение югулярного венозного давления, гипотензию, тахикардию, холодные конечности (гипоперфузия), периферические отеки (повышение давления в венах нижних конечностей), лактатацидоз. Наиболее важным симптомом является олигурия, особенно в том случае (в условиях ОРИТ), когда учитывается почасовой диурез.

Констатация самого факта наличия интраабдоминальной гипертензии подтверждается путем непрямого измерения внутрибрюшного давления. Принцип методов основан на использовании полых органов (желудок, кишка, мочевой пузырь), стенка которых исполняет роль мембраны манометра. Общепринято в настоящее время оценивать внутрибрюшное давление с помощью интравезикальной методики (через мочевой пузырь) (подробнее см. Гельфанд Б.Г. и соавт., 2010).

Лечение абдоминального компартмент-синдрома (СИАГ) заключается в комплексе консервативных мер (*табл. 4.16*), а при значениях интраабдоминального давления 25 мм рт. ст. и выше прибегают к хирургической декомпрессии. Ряд авторов оценивают показания к хирургической декомпрессии, исходя из критического значения абдоминального перфузионного давления (см. выше) менее 50 мм рт. ст. В последнее время все большее число клиницистов рекомендуют выполнять хирургическую декомпрессию еще до развития СИАГ (отсроченное закрытие брюшной полости) (Cheatham M.L. et al., 2009).

4.1.5. Гепаторенальный синдром

А.Ш. Румянцев

Термин «гепаторенальный синдром» (ГРС) был предложен в 1916 г. P. Merklen и принят в 1939 г. как «сочетание анатомически определенного заболевания печени со значительным ограничением функции почек при незначительных или полном от-

сутствии морфологических изменений в них». Под заболеванием печени принято понимать исход гепатоцеллюлярного поражения любой этиологии — токсического, инфекционного, связанного с циррозом или раком печени.

В 1994 г. на согласительной конференции Международного клуба асцита было предложено следующее определение гепаторенального синдрома: «ГРС — это клиническое состояние, развивающееся у больных с хроническими заболеваниями печени, с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, а также характеризующееся нарушением функции почек, артериального кровообращения и активности эндогенной вазоактивной системы. В почках развивается выраженное сужение сосудов, приводящее к снижению уровня гломерулярной фильтрации. Во внепеченочном кровотоке преобладает артериальная вазодилатация, ведущая к снижению общего сосудистого сопротивления и артериальной гипотензии» (Arroyo V. et al., 1996).

Патофизиология ГРС. Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита и гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (в результате избыточной секреции местных вазодилататоров, а также воздействия микрочастиц клеточных мембран) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов (таких как артерии почек), мышц (что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т.д. Ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и СКФ, азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина. Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов является не единственным механизмом патогенеза ОПП при ГРС. Кроме того, отмечается значительное снижение экскреции с мочой ренальных вазодилататоров (простагландин E_2, метаболит простациклина — 6-кетопростагландин $F_{1\alpha}$, калликреин). С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F_2-изопростанов, а также аденозина, потенцирующего сосудистые эффекты ангиотензина II. Все перечисленные механизмы приводят к снижению почечной перфузии и СКФ.

Патогенез ГРС — это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации, развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров (Hu L.S. et al., 2013). На начальных этапах снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), обусловленного вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, однако в дальнейшем даже гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддерживать АД на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция РААС и симпатической нервной систем обеспечивает повышение АД до нормальных величин. ГРС встречается у 8–10% больных с прогрессирующим циррозом печени и асцитом, его развитие служит важным критерием в прогнозировании выживаемости больных.

Долгое время считалось, что при ГРС наблюдается нормо- или гипердинамический тип кровообращения. Однако показано, что у пациентов с ГРС может от-

мечаться достоверное снижение сердечного выброса по сравнению с больными без ГРС (Henriksen J.H., Møller S., 2009). В связи с этим было высказано предположение, что циркуляторная дисфункция, имеющая место при ГРС, обусловлена не только вазодилатацией, но и сердечной недостаточностью. В основе этих изменений, видимо, лежит развитие при циррозе печени специфической кардиомиопатии, характеризующейся систолической и диастолической дисфункцией, дилатацией и гипертрофией камер сердца, а также электрической нестабильностью миокарда. Существует и другое мнение: нарушение инотропной функции миокарда при ГРС имеет функциональную природу и вызвано снижением венозного возврата к сердцу, а нарушение хронотропной функции — истощением функции β-адренорецепторов, обусловленным хронической гиперстимуляцией СНС.

Необходимо отметить и то, что наблюдаемая при ГРС гиперсекреция эндогенных вазоконстрикторов в условиях сниженной печеночной продукции вазодилататоров при тяжелых заболеваниях печени приводит к значительному повышению внутрипеченочного сопротивления и усилению портальной гипертензии (Ruiz-del-Arbol L. et al., 2005). Поэтому, в частности, при ГРС нередки эпизоды кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.

Немаловажное значение в патогенезе ГРС придается надпочечниковой недостаточности. Возможным механизмом ее развития является региональная вазоконстрикция. Кроме того, обсуждается участие цитокинов, прямо угнетающих синтез кортизола корой надпочечников. Синтез этих первичных медиаторов воспалительного ответа значительно повышается при бактериальной инфекции. Предполагается, что надпочечниковая недостаточность может вносить весомый вклад в формирование дисфункции кровообращения при ГРС, поскольку нормальное функционирование надпочечников обеспечивает адекватный ответ на действие эндогенных вазоконстрикторов.

Таким образом, при ГРС развивается полиорганная патология, характеризующаяся острым нарушением функций сердечно-сосудистой системы, почек, печени, надпочечников, головного мозга и т.д.

Диагностика ГРС. Ранняя диагностика ГРС сопряжена с определенными трудностями. Так, в большинстве случаев у больных с патологией печени о функции почек судят по концентрации креатинина сыворотки крови. Однако у таких пациентов снижена масса мышечной ткани, а следовательно и синтез креатинина. Поэтому даже при значительном снижении СКФ уровень сывороточного креатинина может оставаться нормальным или даже пониженным. Точно так же концентрация продуцируемой печенью мочевины может быть снижена при печеночной недостаточности. Эти особенности белкового обмена у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени часто приводят к установлению ложноотрицательных диагнозов. С учетом сказанного было рекомендовано верифицировать диагноз ГРС при увеличении уровня сывороточного креатинина выше 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) (Salerno F. et al., 2007).

На втором этапе диагностического поиска осуществляется дифференцировка ГРС от почечной недостаточности, обусловленной другими причинами. Для этого международным обществом по асциту предложены следующие диагностические критерии ГРС (Salerno F. et al., 2007):

- цирроз печени с асцитом;
- уровень сывороточного креатинина более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл);

- отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (достижения уровня ≤ 133 мкмоль/л) после как минимум двухдневной отмены диуретиков и введения альбумина (рекомендуемая доза 1 г/кг массы тела в день; максимальная доза — 100 г/день);
- отсутствие признаков шока;
- отсутствие данных об использовании нефротоксических лекарств;
- отсутствие каких-либо паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией более 500 мг/сут, микрогематурией до 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменениями почек при УЗИ.

К сожалению, в настоящее время не существует специфических диагностических маркеров ГРС. Принимая во внимание функциональную природу патологии почек при ГРС, диагноз ставится при исключении всех остальных возможных причин повреждения почек у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями печени — преренального, ренального и постренального ОПП, а также «псевдогепаторенального» синдрома.

Дегидратация с уменьшением ОЦК (кровотечение, терапия диуретиками, парацентез, перераспределение крови, поносы) может привести к преренальной азотемии. Необходимо помнить, что ГРС сам по себе фактически является особой формой преренального ОПП.

Для исключения первичных заболеваний почек (гломерулопатия, интерстициальные, сосудистые поражения), так же как и острого канальцевого некроза, развившегося в результате сепсиса, гипоксии, шока или воздействия различных нефротоксинов, помимо клинических особенностей обращают внимание более выраженные изменения мочевого осадка, характерные для этих состояний. В ряде случаев для подтверждения диагноза требуется выполнение нефробиопсии.

Заболевания печени и желчных путей с наличием желтухи или без нее нередко сопровождаются вторичными повреждениями почек, которые могут различаться по степени тяжести, прогнозу и вызывать определенные сложности при проведении дифференциальной диагностики. Установлены следующие формы вторичного поражения почек при заболеваниях гепатобилиарной системы:

А. *Клубочковые заболевания почек*
1. Нарушения функции почек при острых вирусных гепатитах.
2. Иммунокомплексный гломерулонефрит при хронических вирусных гепатитах В и С.
3. Гломерулосклероз при циррозах печени:
   - мезангиальная форма;
   - IgA-нефропатия;
   - мембранозно-пролиферативная форма.

Б. *Канальцевые заболевания почек*
1. Почечный канальцевый ацидоз:
   - дистальная форма (тип 1);
   - дистальная и проксимальная форма (тип 2).
2. Острый канальцевый некроз.
3. Билиарный нефроз.

Помимо клинико-лабораторных особенностей, характерных для каждой из нозологических форм заболеваний печени, при гистологическом исследовании на-

блюдаются более или менее выраженные изменения мочевого осадка и различные нарушения структуры почек, которые не характерны для ГРС. Одновременное поражение печени и почек при различных заболеваниях описано как «псевдогепаторенальный» синдром (*табл. 4.17*).

После исключения первичных, вторичных заболеваний почек и «псевдогепаторенального» синдрома при патологии печени с почечными симптомами наиболее вероятным становится диагноз ГРС. В повседневной клинической практике для определения функциональной почечной недостаточности приходится ориентироваться на показатели суточного диуреза и клиренса креатинина. Но оценка СКФ на

Таблица 4.17

Заболевания, при которых одновременно поражаются печень и почки («псевдогепаторенальный» синдром)

Врожденные нарушения	♦ Поликистоз печени и почек; ♦ врожденный фиброз печени
Метаболические заболевания	♦ Гемохроматоз; ♦ сахарный диабет; ♦ острая интермиттирующая порфирия; ♦ амилоидоз; ♦ эклампсия; ♦ синдром Рея; ♦ гликогенез 1-го типа; ♦ тирозинемия; ♦ болезнь Вильсона
Системные заболевания	♦ Ревматоидный артрит; ♦ системная красная волчанка ♦ саркоидоз
Инфекции	♦ Лептоспироз; ♦ желтая лихорадка; ♦ малярия; ♦ болезнь легионеров; ♦ сепсис; ♦ вирусные гепатиты
Циркуляторные нарушения	♦ Шок; ♦ сердечная недостаточность
Интоксикации	♦ Гипертермия; ♦ микотоксины; ♦ змеиный яд; ♦ химические (тетрахлорид углерода, сульфат ♦ меди, хром, свинец, метанол, трихлорэтилен); ♦ эндотоксины
Медикаменты	♦ Галотан; ♦ сульфаниламиды; ♦ парацетамол; ♦ тетрациклины; ♦ ипрониазид.
Опухоли	♦ Гипернефрома; ♦ метастазы

основе методов, учитывающих концентрацию сывороточного креатинина у больных с циррозом печени, недостаточно точна. Это связано с наличием нескольких обстоятельств, обуславливающих низкую концентрацию сывороточного креатинина при наличии не только умеренной, но и тяжелой почечной дисфункции. К ним относят, в частности, снижение продукции креатинина, повышение канальцевой секреции креатинина и снижение массы скелетных мышц. В результате расчетные методы переоценивают величину СКФ (Sherman D.S. et al., 2003). Поэтому для определения рекомендуют использовать не 4-компонентную, а 6-компонентную формулу MDRD. Считается, что применение формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations) уступает по точности 6-компонентной формуле MDRD (Chen Y.W. et al., 2011).

Прогноз при ГРС определяется широким диапазоном вариабельных факторов (Licata A. и соавт., 2013). Одним из неинвазивных методов, позволяющим прогнозировать развитие ГРС у больных ЦП, рассматривается дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование. При этом определяется показатель сопротивления артериального русла почек — резистивный индекс. При превышении нормальных для этого показателя значений (0,6) на уровне почечных, сегментарных, междолевых или дуговых артерий риск развития ОПП при циррозе печени с нормальным уровнем сывороточного креатинина возрастает в 2,0–2,5 раза. Поэтому определение сопротивления артериального русла почек по данным дуплексного доплеровского ультразвукового исследования может выступать в роли раннего диагностического маркера ГРС.

Но более популярна прогностическая шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Индекс MELD рассчитывают по формуле (Romano T.G. et al., 2013):

$$\text{MELD, баллы} = 9{,}57 \times \ln \text{креатинин (мг/дл)} + 3{,}78 \times \ln \text{билирубин (мг/дл)} + 11{,}2 \times \ln \text{МНО} + 6{,}4.$$

Для перерасчета концентрацию креатинина сыворотки в мкмоль/л нужно разделить на коэффициент 88,4, концентрацию билирубина в мкмоль/л разделить на 17,1.

Максимальный индекс, который может быть рассчитан по формуле, — 40 баллов. Все случаи, когда результат превосходит 40 баллов, расцениваются как 40 баллов. При уровне любого из показателей меньше 1 ему присваивается значение 1. В случае если в течение последних семи дней пациенту потребовалось лечение методом гемодиализа, уровень креатинина принимается за 4 мг/дл. Кажущаяся сложность формулы, применяемой при расчете баллов по шкале MELD, нивелируется доступностью интернет-калькуляторов. В *табл. 4.18* приведено клиническое значение шкалы MELD.

ОПП при ГРС является олигурическим, прогрессирующим, но потенциально обратимым. Функциональный характер почечной недостаточности у больных с асцитом на фоне ЦП подтверждается полным восстановлением функции почек после трансплантации печени (Маммаев С.Н., Каримова А.М., 2008).

ГРС встречается у 10% пациентов, госпитализируемых по поводу ЦП. Частота его формирования увеличивается с течением времени: от 18% пациентов в течение первого года декомпенсации до 39% к пятому году течения заболевания (Dagher L., Moore K., 2001). В настоящее время в зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют два типа ГРС (Nadim M.K. et al., 2012).

Таблица 4.18

Клиническое значение шкалы MELD

Индекс MELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Первый тип — острый, быстропрогрессирующий. Диагностика основывается на двукратном и более нарастании концентрации креатинина сыворотки крови (с достижением уровня более 220 мкмоль/л у пациентов с установленной ХБП) в течение двух и менее недель. В половине случаев симптомы ГРС 1-го типа развиваются спонтанно, в 15–30% — при наличии спонтанного бактериального перитонита, в 10–15% — после парацентеза с эвакуацией значительного количества жидкости без соответствующей компенсации альбумином, а также после эпизода желудочно-кишечного кровотечения и оперативного вмешательства. Прогноз у таких больных достаточно неблагоприятный, летальность в течение 2 нед. достигает 80%.

При втором типе ГРС наблюдается прогрессирующее, в течение нескольких месяцев, снижение функции почек, что проявляется постепенным повышением сывороточного креатинина от 0,132 до 0,220 мкг/мл. Основной клинический синдром при ГРС второго типа — рефрактерный к терапии асцит. Прогноз несколько лучше, чем у пациентов с ГРС первого типа.

У больных с подозрением на ГРС или установленном диагнозе необходимо отменить все потенциально нефротоксичные препараты и выполнять процедуры с введением контрастных веществ только по жизненным показаниям и при возможности подключения ЗПТ. Оценка внутрисосудистого объема жидкости у пациентов с ГРС затруднена, так как ЦВД и ДЗЛК не являются надежными критериями гиповолемии у этой категории больных в связи с особенностями центральной гемодинамики, описанными выше. Это неудивительно, так как любая жидкость, введенная пациенту с циррозом печени, перемещается в «третье пространство». Остается ориентироваться на показатели УЗИ: диаметр нижней полой вены, конечное диастолическое давление в правом и левом желудочках. Однако возможности этих методик при ЦП изучены недостаточно. Скорее они могут быть информативны при определении показателей до и после болюсного введения жидкости.

Лечение ГРС. Основные усилия при лечении ГРС должны быть направлены на снижение выраженности портальной гипертензии, устранение системной вазодилатации и гиповолемии при помощи введения растворов альбумина и вазопрессоров (Davenport A. et al., 2012).

Альбумин предпочтительнее всего не только в связи с его способностью увеличивать внутрисосудистый объем, но также благодаря возможности связывания

эндотоксинов, желчных кислот, билирубина, жирных кислот и избытка оксида азота. Таким образом, альбумин выполняет не только роль экспандера жидкости, но и оказывает метаболический, иммунный и вазоконстрикторный эффекты (Arroyo V., 2009). Для этого необходимо вводить альбумин в виде концентрированного 20% раствора в дозе 1 г/кг массы тела (но не более 100 г/сут) в течение первых суток и 20–60 г/сут на вторые сутки. Разумеется, монотерапия альбумином малоэффективна, необходимо проводить введение препарата на фоне инфузии вазопрессоров.

У пациентов с риском кровотечения из варикозных вен пищевода целесообразно использовать сочетание α-адреномиметика мидодрина и октреотида. Октреотид является производным эндогенного соматостатина. В отличие от нативного гормона, период полувыведения которого вследствие быстрого разрушения эндопептидазами составляет 2–6 мин, период полувыведения октреотида достигает 90 мин. При подкожном введении продолжительность действия октреотида составляет в среднем 8–10 ч. Препарат снижает давление в воротной вене, а также ингибирует эффекты эндогенных вазодилататоров, тем самым опосредованно способствуя повышению ОПСС. Рекомендуется введение октреотида 100 мкг 3 р/сут подкожно в сочетании с пероральным приемом мидодрина в начальной дозе 5 мг 3 р/сут. При отсутствии эффекта увеличивают дозу мидодрина на 2,5 мг на прием до общей дозы не более 15 мг 3 р/сут, а октреотида — не более 200 мкг 3 р/сут. Под эффективностью данной схемы понимают увеличение среднего гемодинамического АД на 10–15 мм рт. ст.

В качестве монотерапии вазопрессорами используют норадреналин в начальной дозе 0,1 мкг/кг/мин. Если среднее гемодинамическое АД не повышается на 10 мм рт. ст., дозу увеличивают каждые 4 ч на 0,05 мкг/кг/мин до максимальной — 0,7 мкг/кг/мин. Можно также применять допамин в начальной дозе 5 мкг/кг/мин, при отсутствии эффекта увеличивая ее на 0,1 мкг/кг/мин до максимальной — 10 мкг/кг/мин. Клинический эффект этих вазопрессоров при ГРС практически одинаковый. Но в связи с тем, что на фоне допамина чаще наблюдают развитие тахиаритмий, препаратом выбора остается норадреналин.

Если не удается добиться целевого ЦВД 8–12 мм рт. ст., к норадреналину или допамину добавляют введение терлипрессина. Терлипрессин — синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. Препарат повышает тонус гладких мышц в сосудах и органах ЖКТ. Повышение ОПСС приводит к снижению трофики нервных волокон, иннервирующих внутренние органы. Снижение артериальной перфузии приводит к снижению давления в системе воротной вены. Одновременное сокращение мышечных оболочек разных отделов кишечника проявляется усилением перистальтики. Сокращающиеся мышцы стенки пищевода сдавливает варикозно расширенные вены, препятствуя тем самым кровотечению из них.

Антидиуретическое действие терлипрессина составляет не более 3% от активности нативного вазопрессина, поэтому оно не является клинически значимым. При нормоволемии почечный кровоток существенным образом не изменяется, но повышается при гиповолемии.

Терлипрессин на протяжении 2–4 ч незначительно повышает систолическое и диастолическое АД (у больных при ренальной гипертензии и генерализованном атеросклерозе способен значительно повышать АД). Даже при применении препарата в высоких дозах терлипрессин не оказывает кардиотоксического действия.

Гемодинамический эффект и действие на гладкие мышцы — это основные фармакологические эффекты терлипрессина. Централизация кровообращения при гиповолемии рассматривается как компенсаторная защитная реакция при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода.

Дозу препарата нужно повышать постепенно, начиная с болюса 0,5 мг внутривенно до болюса 1 мг внутривенно каждые 4–6 ч. Если уровень креатинина не снижается более чем на 30% в течение 3 дней, дозу следует удвоить. Максимальная доза терлипрессина не определена, но считается, что если пациент не ответил на прием препарата 12 мг/сут, то дальнейшее увеличение дозы бесполезно. Препарат применяют лишь при постоянном кардиомониторировании (АД, ЧСС, водный баланс) в условиях отделения интенсивной терапии. Длительность лечения терлипрессином не может превышать двух недель.

Перечисленные выше лекарственные методы лечения при ГРС малоэффективны. Наиболее надежным способом лечения этого грозного синдрома является система, сочетающая в себе возможности протезирования функции печени и почек.

Система MAPC (Molecular Adsorbent Recirculation System; молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система; альбуминопосредованная гемофильтрация) позволяет длительно дополнять функцию печени до тех пор, пока не произойдет регенерация клеток печени, или поддержать жизнь пациента в ожидании ортопической трансплантации.

Система предназначена для экстракорпоральной детоксикации при печеночной недостаточности различного генеза и позволяет проводить гемодиафильтрацию с применением альбумин-обогащенного диализата, который способствует удалению связанных с белком токсинов. Эта техника требует устройства для перфузии альбумина с мониторингом закрытого контура альбуминового диализата, а также аппарата для гемодиализа.

Система MARS (*рис. 4.6, цв. вкл.* и *4.7*) состоит из:

1) стационарного аппарата MARS (MARS-монитор), который работает в комплексе с любым известным аппаратом для гемодиализа «искусственная почка»;
2) терапевтических наборов MARS-Set, являющихся расходными материалами; один набор — это четыре специальных картриджа на одну процедуру продолжительностью от 8 до 24 ч.

В состав каждого терапевтического набора MARS-Set входят:

- ДИАЛИЗАТОР MARS®FLUX для выведения связанных с белком токсинов при помощи 20% донорского альбумина, 500 мл (HAS-диализат).
- ДИАЛИЗАТОР diaFLUX для выведения водорастворимых низкомолекулярных токсинов из HAS-диализата в системе циркуляции MARS. Эффективная площадь поверхности: 1,7 м^2.
- Адсорбционный картридж diaMARS® AC250, содержащий непокрытый активированный уголь, служит для очистки HAS-диализата и удаления низкомолекулярных неполярных соединений, желчных и жирных кислот, а также ароматических полициклических соединений в системе циркуляции MARS.
- Адсорбционный картридж diaMARS® IE250, содержащий анионообменную смолу для удаления анионных соединений и билирубина в системе циркуляции MARS.
- Система магистралей AS-02 соединяет вышеназванные компоненты системы MARS и оснащена воздухоуловителями и фильтром мелких частиц.

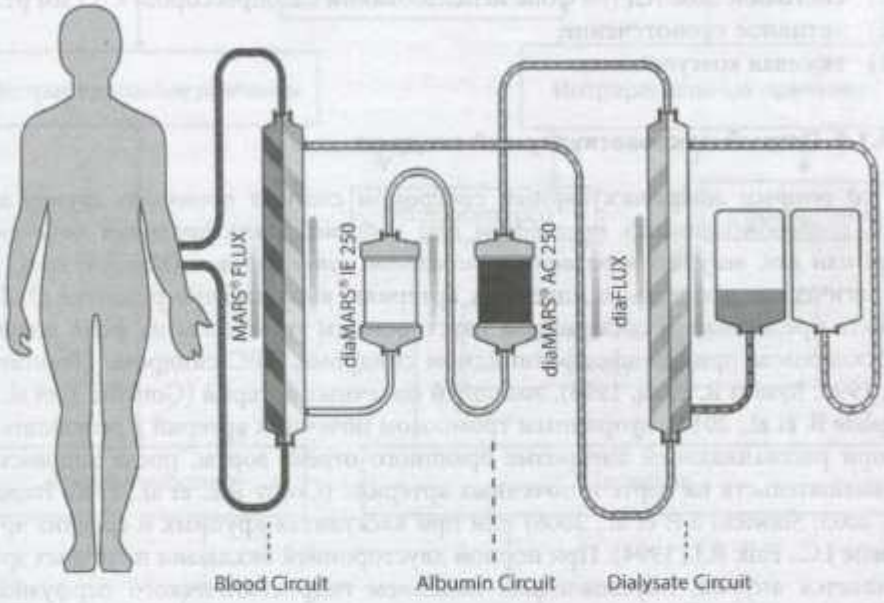


Рис. 4.7. Схема системы MARS

MARS сочетает эффективность сорбции, используемой для удаления альбумин-связанных токсических продуктов и диализа. Для перфузии крови через аппарат необходим вено-венозный доступ (чаще всего используется двухпросветный катетер). Антикоагуляция в контуре достигается инфузией гепарина, доза которого подбирается в соответствии с АЧТВ и поддерживается на уровне между 150–200 с. Перфузия крови осуществляется насосом аппарата для гемодиализа или, в ином случае, кровяным насосом модуля для продолженной вено-венозной гемофильтрации. Скорость кровотока поддерживают в пределах от 150 до 200 мл/мин в зависимости от гемодинамической стабильности больного. Кровь проходит через альбумин-непроницаемую мембрану MARS-flux для удаления водорастворимых и альбумин-связанных токсичных веществ (аммиака, билирубина, желчных кислот, ароматических аминокислот). Закрытый альбуминовый контур заполняется 500 мл 20% донорского альбумина и перфузируется роликовым насосом монитора MARS со скоростью 150 мл/мин. Альбуминовый диализат проходит через фильтр с диализной стороны мембраны, после чего происходит его регенерация бикарбонатным диализатом (за скорость его потока отвечает аппарат гемодиализа или модуль для продолженной заместительной терапии), после этого HAS-диализат попадает в колонку с непокрытым углем, далее — во вторую колонку с анионобменной смолой.

Используют два режима лечения:

- прерывистое лечение — 6–8 ч (пациенты со стабильной гемодинамикой, не нуждающиеся в лечении в ОРИТ);
- непрерывное лечение (пациенты, нуждающиеся в постоянном лечении в ОРИТ при нестабильной гемодинамике, ГРС, полиорганной недостаточности).

Противопоказания к проведению лечения с использованием МАРС:
1) систолическое АД (на фоне использования вазопрессоров) < 55 мм рт. ст.;
2) активное кровотечение;
3) тяжелая коагулопатия.

4.1.6. Острый макроваскулярный синдром

Под острым макроваскулярным синдромом следует понимать группу заболеваний, сопровождающихся тромбозом или эмболией магистральных почечных артерий или вен, ведущих к развитию ренальной гипоперфузии (Khalil P. et al., 2008). Патологические процессы в почечных артериях, вызывающие развитие ОПП, могут быть представлены спонтанным двусторонним тромбозом на фоне поражения атеросклерозом при антифосфолипидном синдроме, ДВС-синдроме (Pontrimoli R. et al., 1990; Rysava R. et al., 1998), эмболией почечных артерий (Goueffic Y. et al., 2006; Komolafe B. et al., 2012), вторичным тромбозом почечных артерий в результате травмы, при расслаивающей аневризме брюшного отдела аорты, после эндоваскулярных вмешательств на аорте и почечных артериях (Cosby R.L. et al., 1986; Ivanovic V. et al., 2003; Stawicki S.P. et al., 2006) или при васкулитах крупных и средних артерий (Jennette J.C., Falk R.J., 1994). При полной двусторонней окклюзии почечных артерий развивается анурия, обусловленная падением гидростатического перфузионного давления до нуля. Во всех других вариантах формируется олигурия. В случаях двустороннего тромбоза почечных вен также может возникнуть ОПП с олиго-/анурией, причиной которого является снижение перфузионного давления в почке из-за повышения венозного давления. Тромбоз почечных вен часто сопутствует тяжелому нефротическому синдрому (например, при мембранозной нефропатии у пожилых людей), может быть ассоциирован с травмой, гипернефромой, инфекциями (абсцессы) и системными нарушениями коагуляции (АФС). В случаях одностороннего тромботического поражения артерий или вены клиника представлена односторонними болями в боку и пояснице, микрогематурией, протеинурией, но без развития ОПП. При двустороннем поражении артериального русла боли носят более диффузный характер. Это объясняется тем, что тромботический процесс склонен к распространению (генерализации) на другие сосудистые области. В частности, могут отмечаться признаки ишемии на протяжении (нижние конечности). Регистрируются олиго-/анурия, азотемия, макрогематурия, лейкоцитоз, увеличение почек в размере, повышение активности лактатдегидрогеназы. Основными методами инструментальной диагностики являются ультразвуковая доплерография и МРТ в сосудистом режиме. Патогенез острого макроваскулярного синдрома представлен на *рис. 4.8*.

В качестве комментария к рисунку еще раз подчеркнем, что в случаях одностороннего сосудистого поражения ОПП (и олиго-/анурия) не развивается, так как контрлатеральная почка полностью обеспечивает удовлетворительную экскреторную функцию. Анурия — достаточно характерный симптом для двусторонней окклюзии почечных артерий. Тромбоэмболия, как правило, является односторонним процессом и редко когда служит причиной развития ОПП. Однако в литературе имеются отдельные клинические наблюдения, подтверждающие возможность двусторонней эмболии магистральных артерий почки с развитием ОПП. Один подобный случай наблюдали и мы в своей клинической практике.

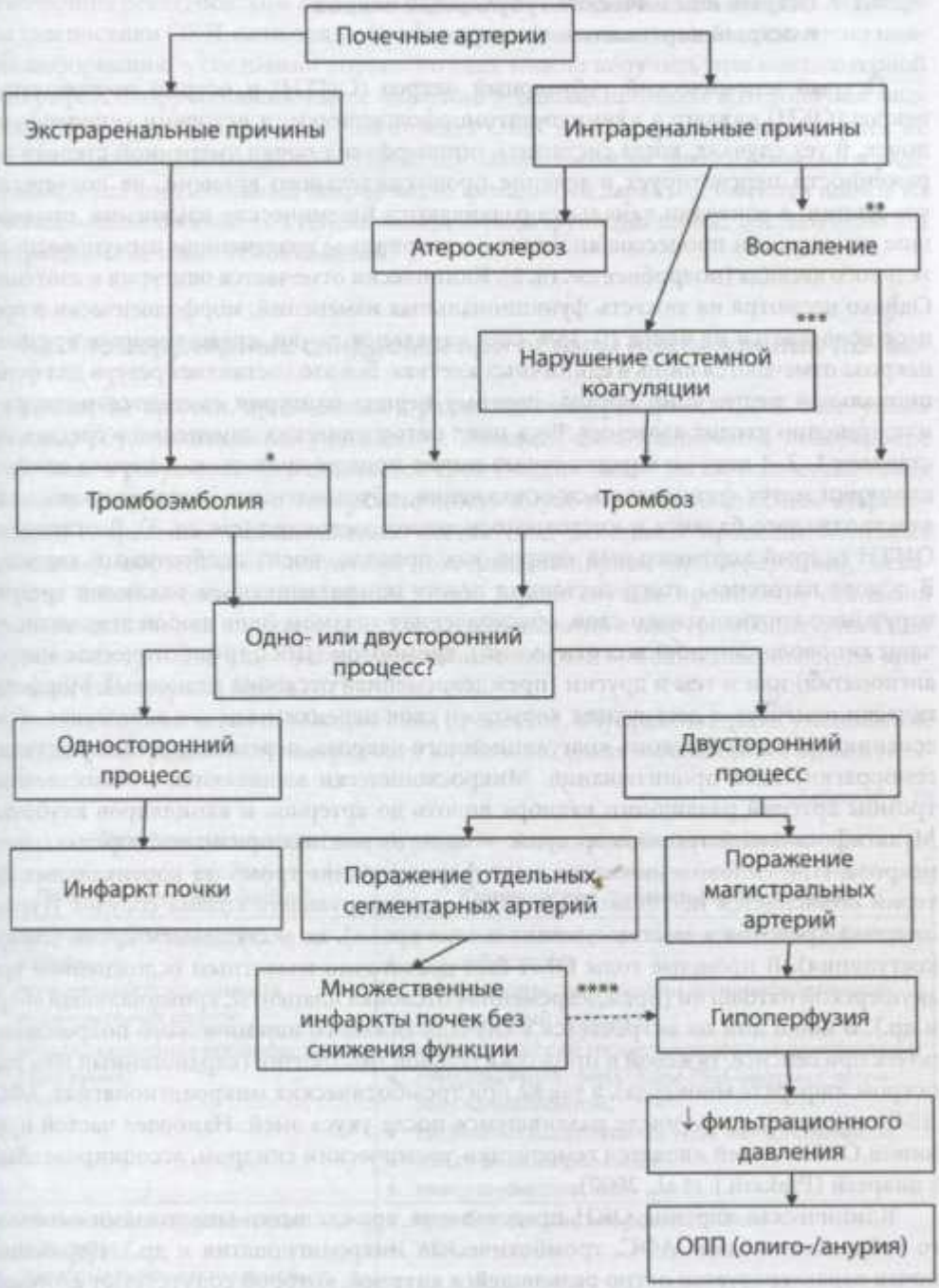


Рис. 4.8. Патогенез острого макроваскулярного синдрома:
* — чаще процесс односторонний;
** — васкулит Такаясу, узелковый полиартериит;
*** — чаще представлен катастрофическим антифосфолипидным синдромом;
**** — в ряде случаев может отмечаться снижение функции почек

4.1.7. Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз

Острый ишемический тубулярный некроз (ОИТН) и острый кортикальный некроз (ОКН) являются клинико-патоморфологическими исходами гипоперфузии почек. В тех случаях, когда системная гипоперфузия почки умеренной степени выраженности персистирует в течение продолжительного времени, не подвергаясь коррекции, в эпителии канальцев развиваются ишемические изменения, приводящие к активации процессов апоптоза со вторичным вовлечением иммуновоспалительного каскада (подробнее см. гл. 2). Клинически отмечается олигурия и азотемия. Однако несмотря на тяжесть функциональных изменений, морфологически в процесс вовлекается не более 10–15% всех канальцев почки, среди которых признаки некроза отмечаются лишь в единичных клетках. Все это составляет резерв для функциональной реституции органа, поэтому период олигурии сменяется полиурией и постепенно уходит азотемия. Весь цикл патологических изменений в среднем составляет 1–3–4 нед., но в ряде случаев может пролонгироваться. В период олиго- и полиурии могут фиксироваться осложнения, обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (см. гл. 3). В отличие от ОИТН острый кортикальный некроз, как правило, носит необратимый характер. В основе патогенеза этого состояния лежит генерализованная окклюзия артерий наружного кортикального слоя, обусловленная спазмом (шок любой этиологии, но чаще гиповолемический и септический), тромбозом (ДВС, тромботическая микроангиопатия) или и тем и другим (преждевременная отслойка плаценты). Морфологически отмечается деструкция коркового слоя паренхимы почек вследствие образования зон ишемического, коагуляционного некроза, перемежающихся участками геморрагического пропитывания. Микроскопически выявляются множественные тромбы артерий различного калибра вплоть до артериол и капилляров клубочка. Мультифокальный тромбоз артерий — один из важных признаков кортикального некроза. При гиповолемическом шоке формирование тромбоза кортикальных артерий объясняется не только развитием окклюзирующего спазма сосудов (турбулентный кровоток в местах сужения и стаз крови), но и сгущением крови (гиперкоагуляция). В прошлые годы ОКН был достаточно известным осложнением при акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, криминальный аборт и др.). В наши дни он встречается в случаях тяжелого ишемического повреждения почек при сепсисе, тяжелой и продолжительной гипотензии (кардиогенный шок при остром инфаркте миокарда), а также при тромботических микроангиопатиях, АФС, ДВС-синдроме, в том числе развившемся после укуса змей. Наиболее частой причиной ОКН у детей является гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей (Prakash J. et al., 2007).

Клиническая картина ОКН представлена прежде всего симптомами основного заболевания (шок, АФС, тромботическая микроангиопатия и др.). Поражение почек характеризуется остро развившейся анурией, которой сопутствуют азотемия высокой степени и нарушения водно-электролитного обмена, в связи с чем больным рано назначается ЗПТ. Примерно через 6 нед. от начала ОКН у 20–50% больных (но не у всех!) могут сформироваться участки кальцификации почечной паренхимы на местах бывшего некроза, иногда принимающие вид «трамвайной линии»

на обзорном рентгеновском снимке почек. Ранее считалось, что золотым стандартом диагностики ОКН является нефробиопсия, однако в наши дни достаточно полную информацию о состоянии коркового слоя можно получить при компьютерной томографии. Нефробиопсия имеет значение в оценке прогноза в отношении восстановления функции почек. В 70% случаев ОКН экскреторная функция почек не восстанавливается, и пациенты становятся зависимыми от гемодиализа, но в ряде случаев, когда кортикальный некроз носит фокальный характер, имеются шансы на восстановление в какой-то степени экскреторной функции почек, достаточной для прекращения лечения гемодиализом.

4.2. Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек

В качестве причин, приводящих к развитию гломерулярного ОПП, выступают факторы, обусловливающие уменьшение площади фильтрационной поверхности клубочков, в результате чего снижается СКФ (подробно см. гл. 2). В качестве таких факторов могут выступать гиперклеточность клубочка (воспалительная инфильтрация), сокращение мезангиальных клеток (под действием провоспалительных цитокинов), образование полулуний (экстракапиллярной пролиферации), механически сдавливающих капиллярные петли. В ряде случаев происходит окклюзия просвета капилляров клубочка вследствие образования в них тромбоцитарных или фибриновых тромбов или в результате множественной эмболии микрососудов кристаллами холестерина (*табл. 4.19*).

В основе одной части патологических процессов, обусловливающих уменьшение площади фильтрационной поверхности клубочков, лежат заболевания воспалитель-

Таблица 4.19

Факторы патогенеза гломерулярного острого повреждения почек

Патогенетический фактор	Клинические примеры заболеваний
♦ пролиферация и экссудация в клубочке ♦ повышенная сократимость мезангиальных клеток	♦ пост- и интраинфекционные гломерулонефриты ♦ IgA-нефропатия ♦ мембранопролиферативный гломерулонефрит ♦ волчаночный нефрит
♦ экстракапиллярная пролиферация (полулуния)	♦ идиопатический гломерулонефрит с полулуниями ♦ синдром Гудпасчера (Анти-ГБМ-нефрит с легочным капилляритом) ♦ системные васкулиты сосудов мелкого калибра ♦ АНЦА-ассоциированные ♦ иммунокомплексные
♦ окклюзионная пролиферация эндотелия ♦ тромбоцитарные и гиалиновые тромбы в капиллярах клубочков	♦ тромботические микроангиопатии ♦ АФС
фибринсодержащие тромбы в капиллярах клубочков	ДВС-синдром, синдром злокачественной гипертензии
кристаллы холестерина	холестериновая атероэмболия

ной природы (гломерулонефриты), поэтому их традиционно группируют в два клинических синдрома: острый и быстропрогрессирующий нефритический синдромы. Другие патологические процессы, изначально не являющиеся воспалительными, могут быть объединены в острый микроваскулярный синдром (Khalil P. et al., 2008).

4.2.1. Острый и быстропрогрессирующий нефритические синдромы

Нефритический синдром — клиническое отображение воспалительно-экссудативного процесса, локализующегося в клубочках почки и проявляющегося такими симптомами, как гематурия (макро- и микро-), протеинурия, цилиндрурия, снижение СКФ, периферические отеки, гипертензия, олигурия. 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%) (подробнее см. гл. 3). В основе снижения СКФ лежит процесс ограничения фильтрационной поверхности капилляров вследствие гиперклеточности клубочка и гиперсократимости мезангиоцитов. Гиперклеточность определяется как пролиферацией резидентных мезангио- и эндотелиоцитов, так и инфильтрацией клубочка пришлыми (из крови) нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами, скапливающимися, как правило, в местах отложения иммунных комплексов. Выраженную инфильтрацию клубочка нейтрофилами морфологи называют экссудативной реакцией или просто экссудацией. Вторым фактором, обусловливающим снижение фильтрационной площади капилляров, является гиперсократимость мезангиальных клеток под действием медиаторов воспалительного повреждения гломерул (свободные окисленные радикалы, лейкотриены, тромбоксан A_2, провоспалительные цитокины и др.). При сокращении мезангиальных клеток происходит закрытие (сдавление) петель капилляров клубочка, что приводит к уменьшению фильтрационной поверхности клубочка и к снижению СКФ (Badr K.F., 2005). Прототипом ОНС служит постстрептококковый гломерулонефрит, за которым исторически закрепился термин «острый гломерулонефрит». Возникновение этого термина было связано с тем, что на заре развития нефрологии единственным этиологическим фактором гломерулонефрита признавался «стрептококк», а все хронические формы гломерулярного повреждения считались последствием перенесенного «острого постстрептококкового гломерулонефрита». В настоящее время ясно, что любая из пролиферативных форм гломерулонефрита (*табл. 4.20*) — как первичного (идиопатического), так и вторичного — может манифестироваться клинически в форме острого нефритического синдрома, поэтому в наши дни термин «острый гломерулонефрит» имеет лишь историческое значение.

Гломерулярное ОПП при ОНС обычно протекает в легкой форме: олигурия отмечается только в самом начале заболевания, носит умеренный характер, практически никогда не бывает анурии. При регистрации последней необходимо исключать быстропрогрессирующий нефритический синдром и другие причины острой ренальной дисфункции. Осложнения в основном связаны с нарушениями водно-электролитного обмена: объемзависимая артериальная гипертензия, периферические отеки, обусловленные задержкой натрия в организме (нефритические отеки). Все эти осложнения, как правило, поддаются лечению петлевыми диуретиками и ингибиторами АПФ. В наши дни практически не встречаются «эклампти́ческие»

Таблица 4.20

Пролиферативные и непролиферативные морфологические формы гломерулопатий

Тип гломерулопатии	Морфологические формы гломерулонефрита	
	Пролиферативные (гломерулонефриты)	**Непролиферативные (гломерулопатии, нефропатии)**
Первичные (идиопатические)	♦ IgA-гломерулонефрит ♦ мембранопролиферативный гломерулонефрит ♦ анти-ГБМ-нефрит* (синдром Гудпасчера)	♦ Болезнь минимальных изменений ♦ фокально-сегментарный гломерулосклероз ♦ мембранозная нефропатия ♦ наследственные варианты нефротического синдрома (мутации генов протеинов щелевидной диафрагмы) ♦ синдром Альпорта ♦ болезнь тонкой базальной мембраны ♦ болезнь Фабри
Вторичные	♦ Постинфекционные гломерулонефриты** ♦ волчаночный нефрит ♦ системные васкулиты мелких сосудов***	♦ Амилоидоз ♦ болезнь отложения легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов ♦ диабетическая нефропатия ♦ медикаментозная мембранозная нефропатия

Примечание:

* — гломерулонефрит, обусловленный аутоантителами к антигену ГБМ;

** — включая постстрептококковый гломерулонефрит;

*** — обусловленные иммунными комплексами (криоглобулины, опухолевые антигены, ревматоидный артрит и др.), антителами к цитоплазме нейтрофилов (синдром Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарджа—Штроса).

формы, при которых регистрируются отеки внутренних органов (головного мозга, легких), что, по-видимому, обусловлено более широким применением эффективных мочегонных (петлевых диуретиков). Но и сегодня надо проявлять осторожность в отношении этих осложнений у детей и лиц пожилого и старческого возраста. В последнем случае отягощающим фоном является сопутствующая сердечно-сосудистая патология (например, хроническая сердечная недостаточность), которая может декомпенсироваться в условиях перегрузки объемом (отек легких). Для диагностики ОНС крайне важны сведения из анамнеза, тщательная оценка клинических симптомов (отеки, макрогематурия, артериальная гипертензия) и микроскопическое исследование осадка мочи (см. гл. 3). Микрогематурия с наличием дисморфных эритроцитов более 80% и акантацитов более 5%, цилиндрурия (зернистые, эритроцитарные), сохранная концентрационная способность почек (относительная плотность мочи 1020 у.е.), $ФЭ_{Na}$ < 1%, симметрично увеличенные в размерах почки по данным УЗИ и суточная потеря белка более 2 г — это надежные свидетели гломерулярного повреждения. Для уточнения морфологического характера острого повреждения почек потребуется проведение нефробиопсии. Постинфекционные гломерулонефриты, включая постстрептококковый, требуют лечения основного заболевания (ликвидации инфекционного агента). Идиопатические и вторичные пролиферативные формы гломерулонефрита нуждаются в применении специфических схем иммуносупрессивной терапии, при этом одним из оснований для включения в них преднизолона является выраженность воспалительно-экссудативного компонента при морфологическом исследовании биоптата почки.

Быстропрогрессирующий нефритический синдром. Под быстропрогрессирующим нефритическим синдромом (БПНС) понимают *острое начало патологического процесса (1–2 нед.) с появления всех основных почечных симптомов (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, артериальная гипертензия, отеки), характеризующегося прогрессирующим падением СКФ (приблизительно 2–3 мл/мин/сут или более), что обусловливает олигурию и нарастание азотемии. В течение 1–2 мес. (без лечения) формируется терминальная почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии.* В основе БПНС лежат агрессивные формы гломерулярного воспаления, характеризующиеся высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, наличием протеолитических ферментов, продуцируемых пришлыми (из крови) нейтрофилами. В результате в части клубочков возникает некроз петель капилляров и формируется фокально-некротизирующий гломерулонефрит. Такой характер воспалительной реакции особенно характерен для иммунного конфликта, обусловленного аутоантителами к антигену (α_3 (IV) NC-1 — неколлагеновый домен NC-1α_3 цепи коллагена IV типа) гломерулярной базальной мембраны (Синдром Гудпасчера) или антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты). Некроз капилляров может отмечаться также в местах отложений иммунных комплексов при других формах первичных гломерулонефритов (IgA-нефропатия, мембранопролиферативный и мембранозный гломерулонефриты), а также при системных заболеваниях (СКВ, болезнь Шенлейна—Геноха и др.) и медикаментозном гломерулонефрите (Д-пеницилламин, аллопуринол и др.). Наличие некроза стенки капилляра предрасполагает к его разрыву, в результате которого в мочевое пространство капсулы Шумлянского–Боумена устремляются макрофаги, Т-лимфоциты, провоспалительные цитокины, плазматические протеины (фибрин, тканевой фактор и др.). Клетки париетального листка капсулы Шумлянского—Боумена начинают пролиферировать и продуцировать коллаген I типа. В результате в просвете капсулы формируется сначала клеточная, затем клеточно-фиброзная, а на завершающем этапе развития патологического процесса — фиброзно-клеточная и фиброзная структуры (подробнее см. гл. 2). Пролиферативная клеточно-фиброзная масса, заполняя часть пространства капсулы Шумлянского—Боумена, приобретает форму полулуния (экстракапиллярная пролиферация) (Jennette J.C., 2003; Chen X., Chen N., 2013). Полулуния сдавливают петли капилляров клубочков, уменьшая площадь фильтрации, поэтому в клинической картине заболевания отмечаются симптомы прогрессирующего снижения СКФ (олигурия и нарастание азотемии), сочетающиеся с классическими нефритическими симптомами (макрогематурия, цилиндрурия, протеинурия). 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. В тех случаях, когда при световой микроскопии «полулуния» отмечаются более чем в 50% клубочков, используется термин «гломерулонефрит с полулуниями». Этот термин является генерическим, под ним подразумевается целый ряд болезней, различающихся по иммунопатогенезу гломерулярного повреждения, что выясняется при иммунофлюоресценции биоптатов почки.

Данные иммунофлюоресценции биоптатов почек при быстропрогрессирующем нефритическом синдроме:

- линейные отложения иммуноглобулина G и C_3-факции комплемента вдоль гломерулярных базальных мембран;
- отсутствие или незначительное отложение иммуноглобулинов;
- мелкогранулярные отложения иммуноглобулинов и фракций комплемента в гломерулах.

Выявление линейных отложений иммуноглобулина G вдоль гломерулярных базальных мембран означает, что в организме больного имеются аутоантитела, образующиеся к аутоантигену гломерулярной базальной мембраны (синдром Гудпасчера). Отсутствие отложений иммуноглобулинов или следовые их количества в гломерулах означает, что в патогенезе гломерулярного повреждения (фокально-некротизирующего гломерулонефрита) задействованы иные механизмы. На сегодняшний день установлен и раскрыт один такой механизм, заключающийся в участии активированных нейтрофилов в инициации, развитии и прогрессировании воспалительного процесса в гломерулах. Нейтрофилы активируются под действием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА). Различают два типа АНЦА, которые можно определить по их способности (исследуемая плазма крови) связываться с цитоплазмой (с-АНЦА) или перинуклеарной зоной (р-АНЦА), фиксированных этанолом нейтрофилов, что выявляется при непрямой иммунофлюоресценции. С помощью иммуноферментного анализа устанавливается характер антигена нейтрофилов, к которому образуются аутоантитела. С-АНЦА представляют собой аутоантитела к энзиму протеиназе-3 (Pr-3-АНЦА), который содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов, а р-АНЦА являются аутоантителами к энзиму миелопероксидазе (МПО-АНЦА), который также присутствует в азурофильных гранулах нейтрофилов, но выраженные катионные свойства энзима обусловливают его миграцию в перинуклеарную зону. Данный феномен в ряде случаев затрудняет дифференциальную лабораторную диагностику с-АНЦА и р-АНЦА при непрямой иммунофлюоресценции, в связи с чем во всех случаях необходимо дополнительно выполнять иммуноферментный анализ (*табл. 4.21*).

Таблица 4.21

Чувствительность и специфичность тестов на АНЦА при некоторых формах системных васкулитов

Нозологическая форма васкулита. Метод определения АНЦА	Чувствительность, %	Специфичность, %
Гранулематозный полиангиит (гранулематоз Вегенера):		
• непрямая иммунофлюоресценция: c-ANCA	64	95
• иммуноферментный метод: протеиназа-3-ANCA (pr-3-ANCA)	66	87
• комбинация двух методов: (pr-3-ANCA+ c-ANCA)	55	99
Микроскопический полиангиит:		
• непрямая флюоресценция: p-ANCA	58	81
• иммуноферментный метод: миелопероксидаза-ANCA (MPO-ANCA)	58	91
• комбинация двух методов (МПО-ANCA+ p-ANCA)	49	99

Примечание: ANCA (АНЦА) — антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов); MPO — миелопероксидаза.

Как видно из таблицы, наибольшая специфичность лабораторных тестов обеспечивается за счет их комбинации. К сожалению, лабораторные методы исследования АНЦА до сих пор не стандартизированы, что нередко приводит к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Данные иммунофлюоресценции биоптатов почки, свидетельствующие об отсутствии или о следовых количествах иммуноглобулинов в гломерулах, определяются англоязычным термином *pauci-immune*, а гломерулонефрит с подобной иммунофлюоресцентной картиной получил название *pauci-immune glomerulonephritis* (*paucity, pauci* — малое количество, недостаточность чего-либо, *англ.*). Наиболее оптимальным с орфоэпической и семантической точек зрения переводом этих терминов на русский язык являются, соответственно, «олигоиммунный» и «олигоиммунный гломерулонефрит».

Здесь уместно сделать отступление от основной темы изложения и коснуться терминологии, а именно вопроса о переводе на русский язык этих англоязычных терминов. Некоторые отечественные нефрологи используют перевод этих терминов, предоставляемый интернет-ресурсами. В этом случае термины звучат как «пауси-иммунный» и «пауси-иммунный гломерулонефрит», что неприемлемо не только с орфоэпической, но и с семантической точек зрения. Ряд специалистов предпочитают перевод терминов, соответственно, как «малоиммунный» и «малоиммунный гломерулонефрит». Не прибегая к известным изречениям литературных персонажей на этот счет, укажем только на недопустимость сочетания русского и латинского языков в образовании медицинских терминов, имеющих определенное смысловое значение (такова традиция русской медицинской школы, и примеры из английского языка в данном случае неправомочны). В 2001 г. была переведена на русский язык книга Д.Е. Храйчика и соавт. «Секреты нефрологии». Перевод с английского языка был осуществлен под редакцией академика РАН Ю.В. Наточина. Английский термин *pauci-immune* был переведен как «олигоиммунный», а термин *pauci-immune glomerulonephritis* как «олигоиммунный гломерулонефрит». Заметим, что в данном случае имеется сочетание греческой и латинской терминологий, что широко используется в медицине. Любопытно, что перевод появился за несколько лет до того, как отечественные специалисты стали уделять более пристальное внимание обсуждаемой проблеме.

Мелкогранулярные депозиты иммуноглобулинов и фракций комплемента (C1q, C_3) в гломерулах свидетельствуют об иммунокомплексной природе гломерулярного воспаления. В очень редких случаях «гломерулонефрита с полулуниями», клинически протекающего в форме БПНС, при иммунофлюоресценции биоптатов не удается выявить каких-либо иммунных депозитов, а в плазме крови не идентифицируются АНЦА или аутоантитела к гломерулярной базальной мембране. Такую форму гломерулярного повреждения принято обозначать термином «идиопатический гломерулонефрит с полулуниями». Приводим иммунопатологическую классификацию гломерулонефрита с полулуниями (*табл. 4.22*), предполагающую выделение пяти типов патологического процесса (Nachman P., Glassock R.J., 2009).

Понятно, что многофакторный патогенез и многочисленные причины, ведущие к развитию гломерулонефрита с полулуниями, не могут быть уложены в рамки единой нозологической формы — «быстропрогрессирующий гломерулонефрит», диагноз, которым до недавнего времени злоупотребляли в отечественной нефрологии.

Диагностика быстропрогрессирующего нефритического синдрома. Наличие БПНС является абсолютным показанием для экстренной госпитализации паци-

Таблица 4.22

Иммунопатологическая классификация гломерулонефрита с полулуниями*

Тип I Анти-ГБМ-нефрит	**A.** Гломерулонефрит с полулуниями и наличием легочного кровотечения (синдром Гудпасчера). **B.** Гломерулонефрит с полулуниями без легочного кровотечения (первичный анти-ГБМ-нефрит или моноорганный вариант синдрома Гудпасчера). **C.** Вторичное образование аутоантител к ГБМ при мембранозной нефропатии с формированием полулуний
Тип II Иммунокомплексный гломерулонефрит с полулуниями	**A.** Образование полулуний при других морфологических формах первичного и вторичного гломерулонефрита (IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит, постстрептококковый гломерулонефрит, другие пост- и интраинфекционные гломерулонефриты). **B.** Гломерулонефрит с полулуниями при системных заболеваниях (СКВ, болезнь Шенлейна—Геноха, криоглобулинемический васкулит, поражение почек при злокачественных опухолях, болезнях соединительной ткани). **C.** Медикаментозный гломерулонефрит с полулуниями (Д-пеницилламин, аллопуринол, гидралазин, рифампицин и др.)
Тип III Олигоиммунный, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит с полулуниями	**A.** Системные, АНЦА-ассоциированные васкулиты с преимущественным поражением сосудов малого калибра (микроскопический полиангиит, синдром Вегенера, синдром Чарджа–Штросса). **B.** Первичный гломерулонефрит с полулуниями АНЦА-ассоциированный (моноорганный вариант микроскопического полиангиита). **C.** Медикаментозный, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит с полулуниями (этамбутол, рифампицин, миноциклин, инфликсимаб и др.).
Тип IV	Гломерулонефрит с полулуниями, ассоциированный как с анти-ГБМ аутоантителами, так и АНЦА (комбинация I и III типов)
Тип V	Олигоиммунный гломерулонефрит с полулуниями без АНЦА и анти-ГБМ аутоантител (идиопатический)

Примечание: * — данная классификация (по R.J. Glassock) не является нозологической, выделение пяти типов, условное.

ента в нефрологическое отделение, с тем чтобы в неотложном режиме выполнить нефробиопсию и, получив предварительные данные иммунофлюоресценции, начать иммуносупрессивную терапию (*рис. 4.9*). Такая экстренность обусловлена тем, что, например, при синдроме Гудпасчера начиная со второй недели от начала заболевания шансы на обратимость процесса снижаются катастрофически. На 30-й день возникает терминальная почечная недостаточность. При АНЦА-ассоциированных васкулитах динамика в сторону развития необратимых изменений в почках несколько медленнее (1–3 мес., в отдельных случаях до 6–8 мес.), однако, учитывая трудности клинической диагностики и отсутствие должной осведомленности об этой патологии у неспециалистов, обследование больного с целью «уточнения диагноза» затягивается и указанный срок истекает очень быстро. Для врача амбулаторного звена здравоохранения вполне достаточным будет констатации факта наличия БПНС, после чего пациент должен быть экстренно госпитализирован в специализированное (нефрологическое или ревматологическое) отделение.

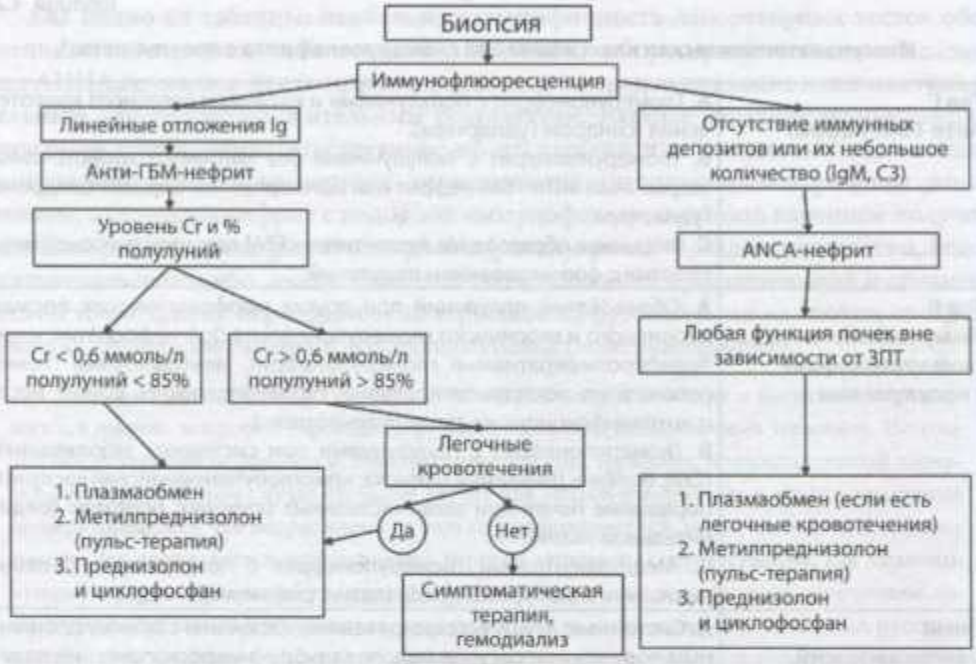


Рис. 4.9. Лечебно-диагностическая тактика при БПНС в зависимости от данных срочной иммунофлюоресценции биоптатов почки

Для диагностики БПНС потребуются лишь ключевые сведения из анамнеза (олигурия, макрогематурия, одышка, кровохарканье), данные общего анализа мочи и уровней креатинина и мочевины крови (*табл. 4.23*).

Таблица 4.23

Диагностика быстропрогрессирующего нефритического синдрома

Метод исследования	Характеристика получаемых данных
Субъективная симптоматика	Олигурия, реже — анурия; макрогематурия; отеки (пастозность лица и голеней); головные боли (повышение АД в умеренных пределах); общие симптомы воспаления (чаще при АНЦА-ассоциированных васкулитах): повышение температуры тела, слабость, артралгии, миалгии; кровохарканье и одышка (при одновременном поражении легких). Боли в животе, тошнота, рвота (болезнь Шенляйн–Геноха, чаще у детей). Симптомы со стороны верхних дыхательных путей (носоглотка) при синдроме Вегенера
Физикальные симптомы	Пальпируемая пурпура (АНЦА-ассоциированные васкулиты); петехии, экхимозы, эритема, пурпура (болезнь Шенляйн–Геноха); отеки
Общий анализ мочи	Микрогематурия (дисморфные эритроциты, акантоциты) в 100% случаев. Цилиндрурия (зернистые, эритроцитарные) в 100% случаев. Протеинурия (>1,5 г/л или >2 г/сут) — в 100% случаев

Метод исследования	Характеристика получаемых данных
Биохимический анализ крови, расчетная СКФ (рСКФ)	Прогрессирующее увеличение креатинина, мочевины и снижение СКФ. У 30% больных на момент первичного обращения СКФ < 20 мл/мин. Увеличение СРБ, α_2-фракции глобулинов, снижение альбумина
УЗИ почек	Почки нормальных размеров или симметричное их увеличение с утолщением коркового слоя и гиперэхогенностью пирамид
Клинический анализ крови	Нормо- или гипохромная анемия, повышение СОЭ, иногда лейкоцитоз
Рентгенологические методы исследования	В случае сопутствующего поражения легких (легочный капиллярит) при рентгенографии легких выявляются двусторонние облаковидные инфильтраты (редко когда односторонние). При компьютерной томографии специфический симптом «матового стекла»

После госпитализации в специализированное отделение нефрологу необходимо будет соблюсти определенный порядок действий, чтобы как можно скорее начать иммуносупрессивную терапию.

Порядок действий, необходимых для принятия оперативного врачебного решения при БПНС в условиях специализированного стационара

1. Верификация диагноза-направления БПНС. Межсиндромная диагностика.
2. Внутрисиндромная дифференциальная диагностика.
3. Установление клинического диагноза с одновременным назначением симптоматической терапии (гипотензивные, мочегонные, гемостатики), а при необходимости — поддержание функций органов (гемодиализ, ИВЛ).
4. Взятие крови на специфические иммунологические исследования.
5. Нефробиопсия с немедленным проведением иммунофлюоресценции.
6. Иммуносупрессивная терапия[1].

Верификация БПНС в специализированном отделении потребует повторного тщательного анализа анамнестических данных, дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, если они не были выполнены на амбулаторном этапе, а также проведение межсиндромной дифференциальной диагностики с острыми ренальными патологическими процессами, имитирующими БПНС, клиника которых изложена в соответствующих главах книги (*табл. 4.24*).

Внутрисиндромная нозологическая диагностика практически всегда проводится на основании клинических данных, поскольку выполнение специфических серологических тестов (анти-ГБМ-аутоантитела, АНЦА, АНФ, анти-ДНК и др.) требует времени. Она осуществляется методом исключения (*diagnosis per exclusionem*) наименее вероятных заболеваний из общего списка нозологических форм, которые могут лежать в основе развития БПНС (*табл. 4.25*).

Прежде всего необходимо будет отвергнуть инфекционный процесс, поскольку он требует иных лечебных подходов (терапевтических или хирургических) по сравнению с иммуноопосредованными болезнями. Особенно трудным является вопрос

[1] В ряде случаев целесообразно начинать иммуносупрессивную терапию до выполнения нефробиопсии.

Таблица 4.24

Межсиндромная дифференциальная диагностика БПНС

Острый макроваскулярный синдром	♦ Двусторонний тромбоз или эмболия магистральных артерий почек ♦ Двусторонний тромбоз почечных вен
Острый микроваскулярный синдром	♦ Тромботическая микроангиопатия: • ТТП/ГУС*; • Синдром злокачественной гипертензии; • Склеродермический почечный криз. ♦ ДВС-синдром** ♦ Синдром холестериновой атероэмболии
Синдром интраренальной обструкции	♦ Миеломная почка
Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром	
Синдром обструкции мочевыводящих путей	♦ Двусторонняя обструкция мочеточников

Примечание:

* — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром;

** — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Таблица 4.25

Внутрисиндромная нозологическая дифференциальная диагностика БПНС

Гломерулонефрит с полулуниями на фоне инфекционных заболеваний	♦ Постстрептококковый ГН; ♦ инфекционный эндокардит; ♦ висцеральные абсцессы (грудная и брюшная полости)
Гломерулонефрит с полулуниями на фоне системных васкулитов	АНЦА-ассоциированные васкулиты: ♦ микроскопический полиангиит; ♦ гранулематозный полиангиит (синдром Вегенера); ♦ синдром Чарджа–Штросса. Ауто-антиГБМ васкулит: ♦ синдром Гудпасчера. Иммунокомплексные васкулиты: ♦ болезнь Шенлейна–Геноха; ♦ СКВ; ♦ криоглобулинемический васкулит (гепатит С, лимфомы); ♦ ревматоидный артрит; ♦ паранеопластические васкулиты (кишечник, легкие); ♦ медикаментозный васкулит (Д-пеницилламин, аллопуринол, гидралазин, рифампицин); ♦ васкулиты на фоне вирусных инфекций
Первичный гломерулонефрит с полулуниями	♦ IgA-нефропатия; ♦ мембранопролиферативный гломерулонефрит; ♦ мембранозная нефропатия; ♦ идиопатический гломерулонефрит с полулуниями

исключения инфекции у больных с синдромом Вегенера в случае гранулематозного поражения легких с формированием в легочной паренхиме уплотнений и полостей. Нередко такие пациенты в течение долгого времени лечатся в пульмонологическом или торакальном отделениях по поводу «абсцесса легких». В этих случаях,

Таблица 4.26

Основные формы васкулитов, при которых возможно развитие БПНС

Микроскопический полиангиит (полиартериит)	АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением сосудов среднего и мелкого калибра (капилляры, артериолы, венулы), кожи (пальпируемая пурпура), легких (легочный капиллярит), почек (фокально-некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями)
Гранулематозный полиангиит (синдром Вегенера)	АНЦА-ассоциированный некротизирующий васкулит артерий среднего и мелкого калибра с образованием гранулем верхних и нижних (легочная паренхима) дыхательных путей, почек (фокально-некротирующий гломерулонефрит с полулуниями)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Штросса)	Чаще АНЦА-ассоциированный васкулит артерий среднего и мелкого калибра с формированием мелких эозинофильных гранулем в легких, коже, кишечнике, почках (фокально-некротирующий гломерулонефрит с полулуниями, фокально-сегментарный гломерулосклероз)
Пурпура (болезнь) Шенлейна–Геноха (IgA-васкулит)	Иммунокомплексный системный васкулит с поражением сосудов мелкого калибра (артериолы, капилляры, венулы) с отложением в них иммунных комплексов, содержащих IgA. Поражаются сосуды кожи, желудочно-кишечного тракта, почек (IgA-гломерулонефрит с полулуниями)
Криоглобулинемический васкулит	Чаще всего ассоциирован с гепатитом С. Характеризуется отложением в сосудах мелкого калибра (кожа, легкие, почки) иммунных комплексов (смешанные IgG/IgM криоглобулины)
Вторичный васкулит при болезнях соединительной ткани	Иммунокомплексный васкулит с поражением артерий мелкого калибра при СКВ, ревматоидном полиартериите, рецидивирующим полихондрите, синдроме Бехчета
Вторичный васкулит на фоне вирусных инфекций	Описан при вирусных инфекциях: цитомегаловирус, вирус СПИДа, парвовирус B19, вирус Эпштейна–Барр, вирус лихорадки Денге и др. Механизм различный, но чаще обнаруживаются анти-ГБМ-аутоантитела и АНЦА

помимо *locus morbi*, следует учесть системный характер патологии и, в частности, вовлечение в процесс верхних дыхательных путей (консультация ЛОР-специалиста), наличие кожных изменений (пальпируемая пурпура), поражение почек. Гломерулонефрит с полулуниями при гранулематозном васкулите характеризуется более медленной прогрессией по сравнению с другими АНЦА-ассоциированными васкулитами, поэтому в затруднительных с точки зрения диагностики случаях рациональнее до начала иммуносупрессивной терапии дождаться ответов серологических тестов на АНЦА, а возможно, и нефробиопсии. Краткая характеристика основных клинических форм васкулитов, ведущих к развитию БПНС, приведена в *табл. 4.26*. Следует обратить внимание, что многие вирусные инфекции могут приводить к формированию в организме анти-ГБМ-аутоантител и АНЦА, что требует соответствующего внимания врача при сборе анамнеза, при проведении диагностики (вирусологические исследования) и лечения (антивирусные препараты) (Guillevin L., 2013; Lidar M. et al., 2009).

Лечение быстропрогрессирующего нефритического синдрома. Лечение БПНС включает симптоматическую терапию (артериальной гипертензии, отеков) и коррекцию осложнений ренальной дисфункции (гиперволемии). Как правило, достаточным оказывается назначение консервативных лечебных мероприятий, однако в запущенных случаях АНЦА-ассоциированных васкулитов или анти-ГБМ-нефрита (синдром Гудпасчера) может потребоваться ЗПТ. Гемодиализная терапия не влияет на течение патологического процесса в почках, а поэтому не определяет прогноза в отношении возможного восстановления функции органа. Однако сам факт начала ЗПТ свидетельствует о далеко зашедших, продвинутых стадиях болезни, когда в почке формируются необратимые изменения (гломеруло- и тубулоинтерстициальный склероз). Для суждения о прогнозе в отношении восстановления функции почек крайне необходимы данные морфологического исследования нефробиоптата (см. далее). Тем не менее клинически можно утверждать, что при АНЦА-ассоциированных васкулитах даже при начале ЗПТ остается надежда на восстановление функции почек (конечно, не в полном объеме) в случае адекватной иммуносупрессивной терапии. Напротив, при анти-ГБМ-нефрите (синдром Гудпасчера) начало ЗПТ совпадает с развитием в почке необратимых изменений (склерозирование клубочков), хотя размеры почек по данным УЗИ могут оставаться в пределах нормальных или даже быть увеличенными в течение долгого времени. В связи с этим при начале ЗПТ у пациентов с анти-ГБМ-нефритом можно воздержаться от назначения иммуносупрессии, если нет сопутствующего поражения легких (легочный капиллярит с кровохарканьем). Однако в тех случаях, когда присутствует легочная симптоматика (клиническая или рентгенологическая) или выявляется очень высокий титр анти-ГБМ аутоантител (угроза развития поражения легких), рекомендуется проводить иммуносупрессивную терапию по общим правилам. Основные лечебные мероприятия, направленные на подавление иммунопатологического процесса (индукционная терапия) при БПНС, суммированы ниже.

Основные компоненты индукционной терапии при БПНС

1. Плазмаобмен. Показан при анти-ГБМ-нефрите (синдром Гудпасчера). При АНЦА-ассоциированных и других васкулитах проводится только в случаях сопутствующего поражения легких. Взятие 3–4 л плазмы через день в течение 14 дней (№ 7–10) с замещением этого объема 5% альбумином с физиологическим раствором.
2. Пульс-терапия метилпреднизолоном — 15 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, 1 раз в день, 3 дня подряд.
3. Преднизолон *per os* (после пульс-терапии) в дозе 1 мг/кг массы тела, но не более 80 мг/сут в течение 4 нед. с последующей постепенной отменой до поддерживающей дозировки.
4. Циклофосфамид 2 мг/кг массы тела, но не более 150 мг/сут (у лиц старше 60 лет дозу ЦФ снижают на 25 мг) в течение 4–6 мес.

При генерализованных формах АНЦА-ассоциированных васкулитов в качестве альтернативной индукционной терапии может быть рекомендован ритуксимаб (375 мг/м^2 поверхности тела, 1 раз в неделю, 4 недели) в сочетании с преднизолоном (пульс-терапия № 3 и затем 1 мг/кг массы тела) (Tarzi R., Pusey C., 2013).

В качестве поддерживающей терапии используются азатиоприн, микофенолатмофетил, а в последнее время ритуксимаб. Данные нефробиопсии (в частности, результаты иммунофлюоресценции) имеют значение не только для суждения о но-

Таблица 4.27

Факторы, определяющие функциональный почечный прогноз при БПНС

Факторы	Неблагоприятный прогноз	Благоприятный прогноз
Суточный диурез в начале заболевания	Олиго- и анурия	Неолигурическое ОПП
% клубочков с полулуниями	Более 80%	50–80%
Характер поражения гломерул	Фибриноидный некроз	Эндокапиллярная клеточная пролиферация
Гломерулярные иммунные депозиты	Линейные отложения IgG вдоль ГБМ	Олигоиммунное поражение или мелкогранулярные депозиты
Состояние интерстиция	Интерстициальный фиброз и атрофия эпителия проксимальных канальцев	Отсутствие или незначительные изменения тубулоинтерстиция

зологической принадлежности почечной патологии, но служат также для выбора иммуносупрессивной терапии (*табл. 4.27*).

Лечебная тактика при васкулитах, ассоциированных с болезнями соединительной ткани, с развитием БПНС включает в себя, как правило, пульс-терапию метилпреднизолоном, плазмаобмен (при поражении легких) и терапию биологическими препаратами (ритуксимаб, инфлисимаб или этанерцепт). При инфекционных васкулитах помимо основной антибактериальной терапии препаратом выбора может стать внутривенный иммуноглобулин человека (октагам; отечественный габриглобин) — 0,4 г/кг/день в течение 4–7 дней.

Прогноз для жизни при БПНС может быть относительно благоприятным только при проведении иммуносупрессивной терапии. В ряде случаев требуется продолжение иммуносупрессии у больных, находящихся на постоянном лечении гемодиализом (поражение легких, сердца). Прогноз в отношении функции почек во многом определяется степенью выраженности морфологических изменений в почечной паренхиме.

Как видно из табл. 4.27, самый неблагоприятный прогноз в отношении восстановления функции почек отмечается у пациентов с анти-ГБМ-нефритом (синдром Гудпасчера), что еще раз подчеркивает необходимость срочной диагностики и начала иммуносупрессивной терапии при этом заболевании.

4.2.2. Острый микроваскулярный синдром

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. Патогенез основных форм тромботических микроангиопатий (ТМА) и их классификация (см. табл. 2.5) изложены в гл. 2. Здесь подчеркнем, что *ТМА — 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. Формирование тромбоцитарных (не содержащих фибрина) тромбов истощает пул циркулирующих тромбоцитов, а острота процесса не позволяет костному мозгу в полной мере возместить их потери. В результате формируется тромбоцитопения потребления, для которой характерно увеличение числа мегакариоцитов в костном мозге. Из-за тромбирования мелких артерий кровоток в них приобретает турбулентный характер, и эритроциты, проходящие по этим сосудам, подвергаются травмированию и гемолизу. При микроскопическом исследовании мазков крови выявляются эритроциты измененной формы (в виде шлемов), которые называют шистоцитами (*schistos* — расщепленный, расколотый, *греч.*). Анемию, развивающуюся при ТМА, обозначают обычно термином «микроангиопатическая гемолитическая анемия» (МАГА). С ишемией внутренних органов связано появление симптомов со стороны ЦНС (очаговых или общемозговых), почек (ОПП), печени (увеличение активности трансаминаз), желудочно-кишечного тракта (ишемия и некрозы кишечника), поджелудочной железы (панкреатит). Однако классически к пентаде признаков принято относить только неврологические и почечные симптомы. Последний из пяти симптомов представлен лихорадкой, обусловленной общим воспалительным стрессом в организме, который очень вариабелен. Помимо классической пентады симптомов следует также указать на повышение активности ЛДГ, что связывают с ишемией внутренних органов и тканей, а также с гемолизом эритроцитов, который является также причиной увеличения концентрации непрямого билирубина.

На заре изучения ТМА было принято клинически выделять два ее фенотипа: тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (с преобладанием неврологической симптоматики) (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (при доминировании поражения почек) (ГУС). В настоящее время названия этих форм сохранены, но в их основу положены не клинические симптомы, а данные о патогенезе (см. гл. 2, табл. 2.5). ТМА — это синдром, поэтому прежде чем остановиться на диагнозах ГУС (типичный, атипичный) или ТТП, требующих специальных методов исследования (определение факторов комплемента, активности ADAMTS13), необходимо провести внутрисиндромальную дифференциальную диагностику с другими заболеваниями со сходной клинической картиной. Это представляется важным также потому, что лечение первичных и вторичных (ассоциированных) форм ТМА различается.

ГУС-Д(+) — это заболевание, которое чаще встречается у детей до 5 лет, инфицированных *E. coli* 0157:H7 (непрожаренное мясо, непастеризованное молоко, немытые овощи с полей, обработанных фекалиями, и др.). Заболевание начинается остро с повышения температуры, развития диареи, вслед за которой очень быстро возникает олигурия, то есть развивается ренальное (гломерулярное) ОПП (сохранная относительная плотность мочи, $ФЭ_{Na^+} < 1\%$, эритроцитурия, цилиндрурия). При лабораторных исследованиях выявляются: анемия (шистоциты), повышение непрямого билирубина (гемолиз), увеличение активности ЛДГ (ишемия, гемолиз), лейкоцитоз (синдром системного воспаления) (*табл. 4.28*).

Для подтверждения диагноза и проведения противоэпидемических мероприятий (в организованных детских коллективах) необходимы культуральные исследования свежих испражнений. Лечение симптоматическое и патогенетическое.

Таблица 4.28

Клинико-патогенетический сценарий шига-токсин-ассоциированного ГУС-Д(+)

Этапы патогенеза	Клинические симптомы
Инфицирование кишечника *E. coli* 0157:H7	Симптомы общевоспалительной реакции на присутствие инфекции (лихорадка, лейкоцитоз и др.)
Локальное повреждение кишечника *E. coli*	Диарея, наличие крови в стуле
Системная токсинемия (поступление шига-токсина из кишечника в кровь)	Симптомы общей интоксикации, в том числе со стороны ЦНС
Продукция цитокинов и хемокинов иммунокомпетентными клетками организма в ответ на воздействие шига-токсина, активация альтернативной системы комплемента	Повреждение эндотелиоцитов, активация тромбообразования: анемия, шистоциты, повышение уровня ЛДГ
Микротромбозы сосудов почки	Острое повреждение почек: повышение уровней креатинина и мочевины

Рекомендуется воздержаться от назначения антибиотиков, которые, как считается, могут увеличить поступление шига-токсина из кишечника в кровь. Как правило, у значительной части пациентов наступает полное выздоровление, однако в некоторых случаях для этого требуется временное применение диализа. В качестве перспективных методов лечения в настоящее время обсуждается использование сорбентов, поглощающих шига-токсин в просвете желудочно-кишечного тракта и моноклональные антитела, способные связывать циркулирующие шига-токсины (Stx1 и Stx2) в крови пациентов с ГУС-Д(+). Но эти лекарственные препараты пока не вышли за рамки экспериментальных исследований (Salvadori M., Bertoni E., 2013). В тяжелых случаях используется экулизумаб (см. далее). Около 35% больных могут погибнуть в острой фазе заболевания (осложнения со стороны ЦНС, легких, сердца), а у части пациентов с самого начала формируется ТТП, в основе которой лежит острый кортикальный некроз, обусловленный мультифокальным тромбозом почечных артериол и капилляров. Несмотря на клиническое выздоровление, у 40% отмечается сниженная СКФ в течение десятилетнего срока наблюдения, что делает необходимым диспансеризацию таких детей. Второй по частоте причиной развития ГУС у детей является легочная инфекция *Streptococcus pneumoniae*, продуцирующего нейроаминидазу. На эту причину приходится 5–15% всех случаев ГУС. Клинически инфекция чаще всего предстает в виде тяжелой пневмонии, при этом развитие ГУС ошибочно трактуют как ДВС-синдром. С целью диагностики данного варианта ГУС в настоящее время существуют наборы для иммуноферментного анализа присутствия в крови Т-антигена (антиген Thomsen-Friedenreich). При ГУС, ассоциированном с инфекцией (Д+ или Д–), инфузия свежезамороженной плазмы обычно не проводится, так как эффективность этой процедуры не доказана в клинических рандомизированных исследованиях (Obrig T.G., Karpman D., 2012; Spinale J.M. et al., 2013). Однако в тяжелых, угрожающих жизни ситуациях применение свежезамороженной плазмы является оправданным лечебным мероприятием.

Атипичный ГУС (аГУС) обусловлен генетическими (мутации факторов комплемента) или приобретенными причинами (антитела к фактору Н), приводящими к нарушениям альтернативного пути активации комплемента (см. табл. 2.5). Атипичный

ГУС регистрируется в Европе с частотой 1,5–1,8 случаев на 1 млн населения. Заболевание может носить спорадический или семейный характер, наблюдается во всех возрастных группах, в том числе у детей (чаще до 2 лет). Среди факторов, провоцирующих клиническое развитие болезни, следует указать на инфекцию (в том числе кишечную с диареей, что создает трудности в дифференциальной диагностике с типичным ГУС), беременность, а также ранний послеродовой период. Заболевание клинически манифестируется типичными клиническими симптомами, включая клинико-лабораторную симптоматику ОПП, о чем говорилось выше. При отсутствии патогенетически обоснованной терапии аГУС риск развития ТПН и летального исхода очень высок и колеблется при большинстве генетических вариантов от 50 до 70%, исключение составляют больные с мутацией MCP(CD46)-мембранного кофакторного протеина, у которых риск летального исхода и развития ТПН составляет 0–6%. Также высоким является риск возвратного аГУС в трансплантированной почке, который колеблется при мутациях разных факторов от 40 до 100%. Наименьшие цифры рецидива аГУС в трансплантате отмечаются при мутациях MCP (20%) и гена тромбомодулина (1%) (Salvadori M., Bertoni E., 2013). В соответствии с современными требованиями необходима точная патогенетическая диагностика аГУС. Для этого используются серологические методы (определение C3, CFH, CFI, антитела к CFH), скрининг мутаций (C3, CFH, MCP, CFI, CFB), определение экскрессии MCP на лейкоцитах. Указанные диагностические тесты важны не только с теоретической точки зрения, но позволяют составить прогноз для жизни пациента, оценить степень риска формирования ТПН и возвратного аГУС в почечном трансплантате. Из положительных моментов следует отметить, что выполнить все указанные тесты можно в плановом порядке, поскольку первым этапом лечения, несмотря на все многообразие причин аГУС, является плазмообмен с замещением удаленного объема плазмы таким же количеством свежезамороженной плазмы. К данному виду лечения необходимо приступить как можно раньше. Сначала плазмаобмен (1,5 л плазмы) проводят ежедневно, до полной стабилизации патологического процесса (нормализации цифр креатинина и мочевины), затем плазмаобмен в том же количестве осуществляют 5 дней в неделю в течение 2 нед., а затем 3 раза в неделю еще в течение 2 недель. Если к этому времени устанавливается характер мутаций факторов комплемента у данного пациента, то дальнейшую плазматерапию индивидуализируют. В случае мутации MCP инфузии плазмы можно прекратить, если выявлены мутации CFH, CFI, C3 и CFB, то плазматерапию продолжают в индивидуальном режиме (обычно 1 раз в 2–3 недели). Дальнейший прогноз окончательно не изучен, но стабильный эффект при указанных мутациях достигается в 25–70% случаев. Наиболее эффективный метод лечения всех без исключения форм ГУС и ТТП — назначение экулизумаба. Экулизумаб представляет собой моноклональное антитело к C5 фракции комплемента. Связывая его, он блокирует дальнейший ход реакций в каскаде комплемента и препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса ($C5_b$–9). Лечение должно быть пожизненным, однако не исключено, что в будущем рекомендации могут быть уточнены. Внедрение экулизумаба в лечение аГУС резко расширяет возможности применения трансплантации почки у таких больных, поскольку его применение позволяет предотвратить возврат аГУС в трансплантате (Salvadori M., Bertoni E., 2013).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура обусловлена генетическим или приобретенным дефектом металлопротеиназы ADAMTS13, отвечающей за деградацию полимерных частиц больших размеров фактора Виллебрандта, обладающих повышенной способностью связывать VIII фактор, взаимодействовать с гликопротеинами и интегринами тромбоцитов, приводя к формированию тромбоцитарных тромбов (см. гл. 2). Обсуждаются два механизма, ведущих к дефициту ADAMTS13 и обусловливающих развитие ТТП: это генетически детерминированный дефицит ADAMTS13 и наличие в организме аутоантител к различным дете минантам фактора, которые нейтрализуют его действие (см. табл. 2.5). Антитела к ADAMTS13 могут формироваться в организме спонтанно (аутоиммунные формы ТТП), либо их синтез индуцируется в организме при наличии аутоиммунных заболеваний (СКВ) или под воздействием медикаментов (хинин, тиклопидин, клопидогрель) (Tsai H.M., 2007, Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V., 2007). Трудности диагностики первичной и вторичной ТТП, связанной с дефицитом энзима ADAMTS13, объясняются тем, что многие заболевания, при которых возможно первичное повреждение эндотелиоцитов самой различной причины (гемодинамический стресс, аутоантитела, свободные окисленные радикалы и многие другие), могут имитировать аутоиммунную форму ТТП (заболевания, ассоциирующиеся с ТТП) (см. табл. 2.5). Клинический фенотип ТТП может регистрироваться при химиотерапии по поводу злокачественных опухолей (митомицин С, цисплатин, блеомицин, пентостатин, бевацизумаб, сунитиниб) или радиотерапии, а также в период процедуры кондиционирования при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Применение таких иммуносупрессивных средств, как циклоспорин и такролимус, также может ассоциироваться с ТТП. Во всех вышеприведенных примерах отмечаются клинические признаки поражения микроциркуляторного русла (центральная нервная система) с доминирующей почечной симптоматикой (ОПП с медленно прогрессирующей азотемией) и наличием других классических симптомов ТТП (анемия, шистоциты, повышение уровня ЛДГ). Однако при этом отсутствует значимое (< 10%) снижение активности ADAMTS13. Патогенез ТТП в этих случаях объясняется прямым медикаментозным (радиационным) повреждением эндотелиоцитов, которому сопутствует увеличение агрегации тромбоцитов (Tsai H.H., 2007). Среди других заболеваний, ассоциирующихся с ТТП, можно назвать АФС, склеродермический почечный криз, злокачественную гипертензию. Не являются исключениями такие патологические процессы, как метастазирующие злокачественные опухоли, сепсис и другие инфекции, а также беременность (Polito M.G., Kirstajn G.M., 2010). При антифосфолипидном синдроме (первичном и вторичном) циркулирующие в крови антитела связываются с фосфолипидами клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов. Результатом такого взаимодействия является развитие агрегации тромбоцитов и активация эндотелиальных клеток с увеличением синтеза тканевого фактора, хемокинов и других факторов роста (Giannakopoulos B., Krills S.A., 2013). При склеродермическом почечном кризе отмечается генерализованное эндотелиальное повреждение, в генезе которого участвует как гемодинамический стресс (артериальная гипертензия), так и специфические антитела к эндотелиоцитам. В результате клетки эндотелия экспрессируют на наружной мембране целый спектр адгезивных молекул, обеспечивающих миграцию нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в зоны поражения (Rezk T. et al., 2013). При злокачественной гипер-

тензии в микрососудах почек развиваются сходные с ТТП морфологические изменения, характеризующиеся эндотелиозом, тромбозом и фибриноидным некрозом, которые обусловлены повреждением эндотелия вследствие воздействия на него гемодинамического стресса (*shear-stress; shear* — обдирать, стричь, сдирать, *англ.*) и комплекса гуморальных факторов, присутствующих при этом патологическом процессе (ренин, ангиотензин II, норэпинефрин, вазопрессин и др. (Johnson W. et al., 2012). При тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью, ведущее значение в патогенезе принадлежит антиангиогенным факторам (sFlt1 и эндоглин), продуцируемым плацентой, которые циркулируют в крови беременных и инициируют формирование в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нефроэндотелиозом и клиническими симптомами преэклампсии (HELLP-синдром). В ряде случаев беременность может провоцировать предсуществующие в организме комплемент-опосредованные нарушения и проявляться гемолитико-уремическим синдромом (Maynard S.E., Thadhani R., 2009). При всех видах тромботических микроангиопатий отмечаются сходные морфологические изменения, которые в почках представлены пролиферацией клеток эндотелия, наличием тромбоцитарных и гиалиновых тромбов, а в ряде случаев присутствием фибрина (D + ГУС, склеродермический почечный криз, злокачественная гипертензия). Подобные гистологические изменения могут быть найдены в капиллярном русле других внутренних органов (головной мозг, сердце, селезенка, поджелудочная железа). Инфильтрация воспалительными клетками вокруг пораженных сосудов минимальная или отсутствует. Иммуногистохимическое исследование с окраской препаратов на фактор Виллебрандта и CD61 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa) помогает в дифференциальном диагнозе с фибриновыми тромбами, которые можно наблюдать при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При электронной микроскопии отмечаются субэндотелиальные отложения, состоящие из плазменных белков. При хронизации процесса при световой микроскопии формируется картина мембранопролиферативного гломерулонефрита без электронно-плотных депозитов (Tsai H.H., 2007).

Клиническая симптоматика зависит от степени выраженности и характера изменений микроциркуляторного русла. В случаях тромбоцитарного тромбоза капилляров с присоединением фибриноидного некроза сосудов, как это отмечается при склеродермическом почечном кризе, при злокачественной гипертензии, в клинической картине доминирует симптоматика гломерулярного ОПП (микрогематурия, цилиндрурия, протеинурия, $ФЭ_{Na} < 1\%$, азотемия). При других вариантах ТТП клиническая картина может быть более пестрой, зависящей от поражения микроциркуляторного русла других внутренних органов (головной мозг, поджелудочная железа, сердце), однако в той или иной степени всегда присутствует синдром гломерулярного ОПП. При ТТП, связанной с первичным или вторичным дефицитом ADAMTS13, одним из эффективных методов терапии является переливание свежезамороженной плазмы (объем и методику плазмообмена см. выше). При ТТП, ассоциированной с различными заболеваниями, главным направлением является лечение основной причины, но в случаях выраженной клинической симптоматики со стороны головного мозга, почек, поджелудочной железы не противопоказано проведение плазмообмена с замещением свежезамороженной плазмой. Помимо тромботических микроангиопатий острый микроваскулярный синдром включает в себя два других

патологических процесса: синдром холестериновой атероэмболии и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Синдром холестериновой атероэмболии (СХАЭ) — *это системный патологический процесс, обусловленный эмболизацией мелких артериальных сосудов кожи, почек, сетчатки глаза, желудочно-кишечного тракта и головного мозга микрокристаллами холестерина атеросклеротических бляшек аорты и других магистральных артерий, который может развиваться спонтанно, являться результатом внутрисосудистых оперативных вмешательств и/или применения антикоагулянтов.* 20–30 лет назад описания СХАЭ обычно представлялись патологоанатомами на основании данных аутопсии. В настоящее время в связи с широким распространением внутрисосудистых оперативных вмешательств и применением антикоагулянтов и тромболитических средств эта патология стала диагностироваться клинически. Распространенность СХАЭ в общей популяции составляет 4–6% (Lie J.T., 1992), но в отделениях сердечно-сосудистой хирургии СХАЭ может диагностироваться у 70% больных (Scolari F., Ravani P., 2010). СХАЭ как причина острой ренальной дисфункции может составлять 5–10% всех случаев внутрибольничного ОПП (Mayo R.R., Swartz R.D., 1996). Причиной СХАЭ являются нестабильные атеросклеротические бляшки, располагающиеся в аорте и других артериях (сонные, мезентериальные, почечные, мозговые). В результате спонтанного разрыва бляшки, чему могут способствовать антикоагулянты и тромболитики, или вследствие ее прямой травмы наконечником зонда (катетера) во время внутрисосудистого оперативного вмешательства содержимое ядра бляшки (холестерин) попадает в кровоток и далее переносится в мелкие артерии, артериолы и капилляры. При расположении бляшек в восходящем отделе аорты эмболизации подвергается сетчатка глаза и головной мозг, при их локализации в нисходящем и брюшном отделах аорты эмболизируются сосуды желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, нижних конечностей.

Некоторые эпизоды микроэмболий могут не иметь каких-либо значимых последствий, но массивная эмболия приводит к системному поражению, проявляющемуся вовлечением многих внутренних органов и кожи. Закупорка сосудов эмболами кристаллов холестерина вызывает развитие реактивного воспаления, характеризующегося инфильтрацией сосудистой стенки мононуклеарами, нейтрофилами и эозинофилами. К воспалению, как правило, присоединяется тромбоз с последующим формированием фиброза. Весь процесс занимает 2–3 недели, однако если фибриновый тромб может подвергаться реканализации (с частичным восстановлением проходимости сосуда), то отложения холестерина не претерпевают обратного развития (холестерин нерастворим в биологических жидкостях, а его кристаллы не подвергаются фагоцитозу макрофагами). В почках холестериновые эмболы обтурируют огибающие и междольковые артерии, а также приносящие артериолы и капилляры. Таким образом, ведущим патогенетическим фактором в повреждении клубочков является ишемический. Подобные патологические изменения могут отмечаться во всех других внутренних органах, а также в сетчатке глаза, артериолах кожи и в артериальной системе нижних конечностей. К факторам, способствующим возникновению СХАЭ, относят причины, которые вызывают нестабильность атеросклеротической бляшки: воспаление, гемодинамический стресс, курение, гиперлипидемия, пожилой возраст, отсутствие терапии статинами, а также применение антикоагулянтов и тромболитиков. Клиническая картина СХАЭ отражает системный характер патологического процесса (*табл. 4.29*).

Таблица 4.29

Клиническая картина синдрома холестериновой атероэмболии

Общие симптомы	♦ Повышение температуры; ♦ слабость; ♦ миалгии; ♦ анорексия; ♦ эозинофилия периферической крови
Кожа, нижние конечности, мышцы	♦ *Livedo reticularis;* ♦ пальпируемая пурпура; ♦ симптом «синего большого пальца стопы»; ♦ изъязвление и некроз
Почки	♦ ОПП; ♦ тяжелая артериальная гипертензия; ♦ инфаркты почек
Центральная нервная система	♦ Транзиторная ишемическая атака; ♦ *amaurosis fugax*;* ♦ инсульты; ♦ нарушение сознания; ♦ спинальные инсульты
Сетчатка глаза	♦ Эмболы в сетчатке глаза (пятна *Hollenhorst*)
Желудочно-кишечный тракт	♦ Боли в животе (мезентериальная ишемия); ♦ инфаркты кишечника; ♦ острые язвы; ♦ панкреатит, холецистит; ♦ печеночная гиперферментемия; ♦ инфаркты селезенки
Сердце	♦ Миокардиальная ишемия; ♦ инфаркт миокарда

Примечание: * — внезапная потеря зрения на один глаз с быстрым его самостоятельным восстановлением.

Обычно СХАЭ является острым состоянием, которое развивается спустя несколько недель (3–5 нед.) после внутрисосудистого оперативного вмешательства (Frock J. et al., 1994), однако у 20–30% пациентов СХАЭ регистрируется в первую неделю после операции. Любой вид оперативного вмешательства на сердечно-сосудистой системе (резекция аневризмы аорты, аорто-коронарное шунтирование, сосудистое шунтирование и др.) может быть причиной холестериновой эмболизации. Однако чаще всего инициирующим фактором являются ангиографические процедуры и коронарная ангиография (с установкой или без установки стентов) в том числе. Наиболее часто поражается кожа (по данным отдельных авторов, в 75–96% случаев) и большой палец стопы. Поражение кожи характеризуется возникновением *livedo reticuluris* в виде сетчатого красновато-синюшного рисунка кожи, располагающегося на нижних конечностях (голени, бедра) и иногда на туловище (боковые поверхности живота).

Более редким вариантом поражения кожи является образование узелков бурого цвета, возвышающихся над поверхностью кожи — так называемой пальпируемой пурпуры. Наличие пальпируемой пурпуры свидетельствует о возникновении лейкокластического васкулита мелких сосудов как ответной реакции организма

на отложение в них микрокристаллов холестерина. Одновременно с поражением кожи возникают симптомы общей воспалительной реакции в организме (повышение температуры тела, слабость, миалгии и др.) и регистрируется специфический лабораторный симптом в виде эозинофилии периферической крови, отражающий иммунную реакцию организма в ответ на депозицию кристаллов холестерина в тканях и отмечаемый более чем у 60% пациентов. Одновременно с поражением кожи может быть выявлен характерный для СХАЭ симптом: цианотичный и холодный на ощупь большой палец стопы; при этом характерно присутствие пульсации на *a. dorsalis pedis*. В дальнейшем могут образовываться участки некроза мягких тканей большого пальца, а в ряде случаев — его гангрена, требующая ампутации.

Второй, наиболее часто вовлекаемый в патологический процесс орган — почки. Характерно быстрое (в течение недели) формирование азотемии на фоне олигурии. Изменения в осадке мочи при этом минимальные: эритроцитурия, цилиндрурия, как правило, отсутствуют, а протеинурия незначительная. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможность рентгеноконтрастной нефропатии (наличие в анамнезе ангиографической процедуры), острого и быстропрогрессирующего нефритического синдромов (см. выше). Достаточно трудной может оказаться дифференциальная диагностика с острым лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом, особенно если имеется эозинофилия периферической крови. Нефробиопсия помогает установить диагноз в более чем 80% случаев, но выполнение ее у тяжелых пациентов весьма проблематично. Принято считать, что диагноз может быть поставлен клинически, если присутствует триада: наличие внутрисосудистого вмешательства, характерные симптомы со стороны кожи (*livedo reticularis*) и наличие ОПП. Достоверность клинического диагноза значительно возрастает при наличии изменений на глазном дне в виде появления на сетчатой оболочке специфических пятен (бляшек), связанных с отложениями кристаллов холестерина (пятна *Hollenhorst*). Данный симптом регистрируется у 25% больных.

Течение ОПП прогрессирующее, и в 60% необходима поддержка гемодиализом (или перитонеальным диализом, который может иметь преимущество, так как при нем не используются антикоагулянты). Из общего числа больных, которым начинается гемодиализная терапия по поводу ОПП вследствие СХАЭ, только у 20–30% функция почек частично восстанавливается, остальные входят в ТПН. У 20–45% больных отмечаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта ишемического генеза (см. табл. 4.29). В ряде случаев необходимыми оказываются хирургические вмешательства. У 25% пациентов могут регистрироваться симптомы поражения ЦНС и спинного мозга, в основе которых также лежит микроэмболизация кристаллами холестерина сосудистого русла. При лабораторном обследовании помимо уже упомянутой эозинофилии выявляется гипокомплементемия, также отражающая активность иммунологической реакции в ответ на отложение микрокристаллов холестерина в сосудах.

Профилактика и лечение. Основная мера профилактики — более строгий и обоснованный отбор пациентов для выполнения внутрисосудистых оперативных вмешательств. В группах больных повышенного риска с диагностической целью следует использовать непрямые методы ангиографии (МРТ с контрастированием и др.). При выполнении самой процедуры внутрисосудистого вмешательства многое зависит от оператора. Рекомендуется методика no touch при продвижении проводников и кате-

теров по сосудам, более тщательное внутриоперационное удаление атероматозного содержимого с помощью специальных устройств.

Лечение. В основном симптоматическое. В качестве патогенетической терапии можно рассматривать применение статинов, которые обладают антивоспалительными свойствами и обеспечивают стабилизацию атеросклеротической бляшки. Статины показаны всем пациентам с СХАЭ, однако более предпочтительным является их применение до проведения оперативного вмешательства, особенно если оно выполняется в плановом порядке. Обоснованным можно считать применение глюкокортикоидов (0,3 мг/кг массы тела *per os*), исходя из их антивоспалительного действия. Но клинических доказательств в пользу их положительного влияния на течение процесса холестериновой атероэмболии в настоящее время нет.

ДВС-синдром. *Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — это всегда вторичный патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний, при которых развивается избыточная и персистирующая активация свертывающей системы крови с формированием тромбоза микрососудистого русла, с последующим истощением факторов свертывания крови и тромбоцитов с развитием геморрагического диатеза.*

В патогенезе ДВС-синдрома можно выделить пять основополагающих этапов: контакт свертывающей системы крови с коагулянтами, формирование фибрина в циркуляции, активация фибринолиза, истощение запасов факторов свертывания крови, поражение внутренних органов в результате тромбоза сосудов. Активация гемостаза начинается с контакта крови с прокоагулянтами (тканевым фактором и VIIa-фактором), результатом чего является формирование тромбина, отложение тромбоцитов и образование фибрина из фибриногена. Образование тромбина контролируется антитромбином и ингибитором тканевого фактора, при истощении запасов которых тромбин высвобождается в периферическую циркуляцию, что, с одной стороны, приводит к образованию множества фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле внутренних органов и тканей, а с другой — является причиной потребления факторов свертывания крови (тромбоциты, фибриноген, протромбин, факторы V, VII), что ведет к повышенной кровоточивости (*рис. 4.10*).

Целый ряд патологических процессов и заболеваний, при которых отмечается повышенный выход в кровь тканевого фактора и тромбопластина или избыточная экспрессия их моноцитами в ответ на контакт с эндо- и экзотоксинами, цитокинами, могут стать причиной ДВС-синдрома (*табл. 4.30*).

Клиническая презентация ДВС-синдрома зависит от уровня компенсаторных возможностей организма. До тех пор, пока печень способна восполнить потерю коагуляционных факторов, а костный мозг в состоянии увеличить продукцию тромбоцитов в ответ на их потребление, в клинической картине преобладают симптомы тромботических проявлений (артериальный и венозный тромбозы). Такой ДВС-синдром обозначают как хронический или компенсированный. При истощении компенсаторных возможностей организма начинают преобладать симптомы повышенной кровоточивости. В случаях острых заболеваний или катастрофических состояний (шок, травмы, укусы ядовитых змей и др.) в клинической картине отмечаются как симптомы повышенного тромбообразования, так и геморрагического диатеза (*табл. 4.31*).

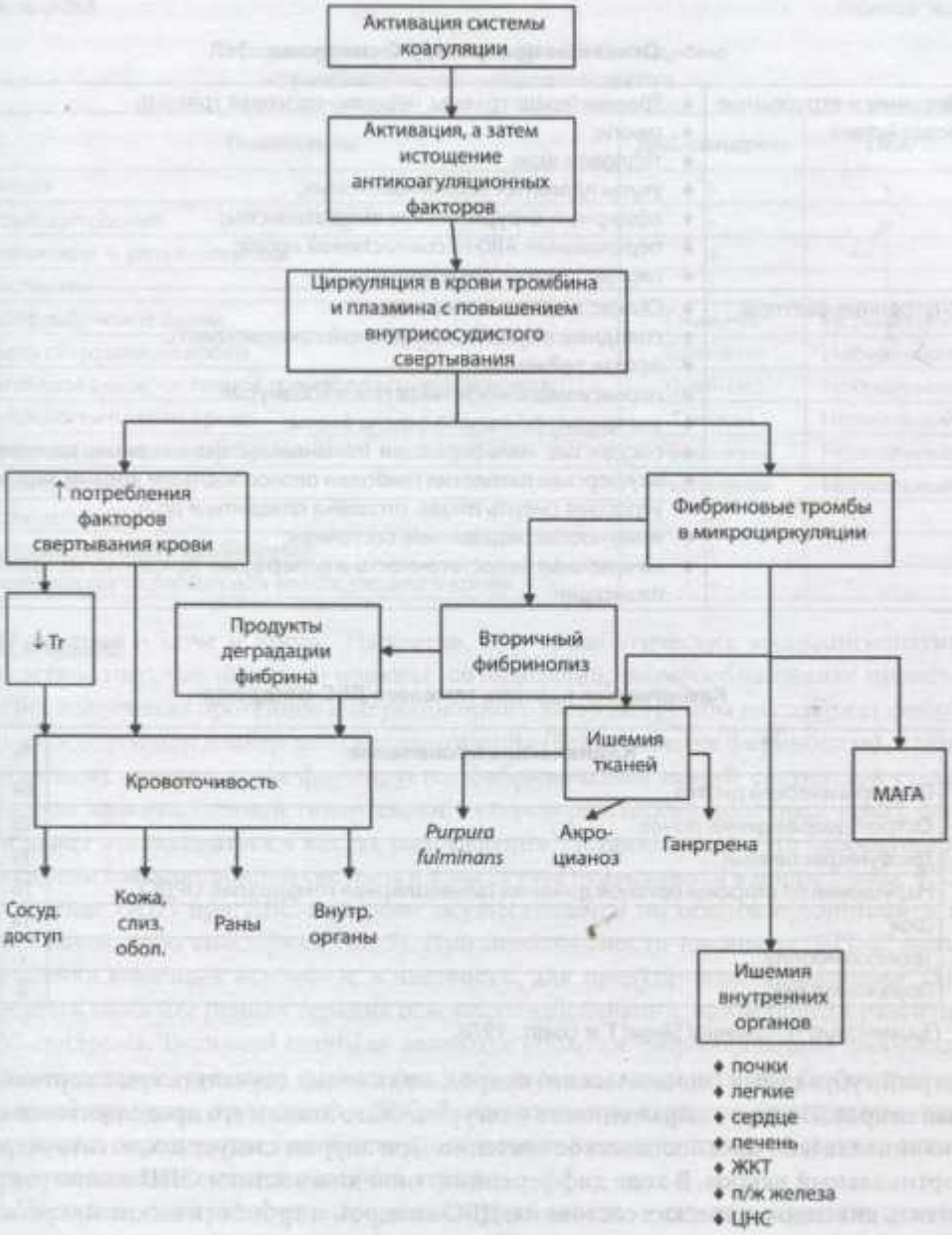


Рис. 4.10. Ключевые моменты патогенеза и клинической презентации ДВС-синдрома: МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия; Tr — тромбоциты

ОПП — частое осложнение ДВС-синдрома. Клиническая картина определяется уровнем поражения сосудистого русла. При тромбозе междольковых артерий и артериол отмечаются признаки гломерулярного ОПП (олигурия, сохранность концентрационной функции, «гломерулярный» характер осадка мочи при микроскопическом исследовании). При поражении более крупных артерий может формироваться

Таблица 4.30

Основные причины ДВС-синдрома

Внешние и ятрогенные воздействия	♦ Травмы (краш-травмы, черепно-мозговая травма); ♦ ожоги; ♦ тепловой шок; ♦ укусы ядовитых змей и насекомых; ♦ обширные хирургические вмешательства; ♦ переливание АВ0-несовместимой крови; ♦ передозировка амфетаминов
Внутренние факторы	♦ Сепсис и тяжелые инфекции; ♦ солидные опухоли (канкрозный прокоагулянт); ♦ острая лейкемия; ♦ пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ♦ аневризма брюшного отдела аорты; ♦ сосудистые мальформации (гемангиомы значительных размеров); ♦ акушерская патология (эмболия околоплодными водами, внутриутробная смерть плода, отслойка плаценты и др.); ♦ иммуноопосредованные состояния; ♦ печеночная недостаточность и реперфузия печени после трансплантации

Таблица 4.31

Клиническая картина тяжелого ДВС-синдрома

Клиническое проявление	%
Геморрагический диатез	64
Острое повреждение почек	25
Дисфункция печени	19
Нарушения со стороны органов дыхания (альвеолярная геморрагия, ОРДС)	16
Шок	14
Тромбоэмболии	7
Поражение ЦНС	2

Примечание: по данным Siegal T. и соавт., 1978.

острый тубулярный (ишемический) некроз, а в тяжелых случаях острый кортикальный некроз. Поэтому выраженность олигурического этапа и его продолжительность в клинике имеют прогностическое значение. При анурии следует исключить острый кортикальный некроз. В ходе дифференциальной диагностики ОПП важно разграничить два патологических состояния: ДВС-синдром и тромботические микроангиопатии, так как они имеют различный патогенез и требуют проведения разных терапевтических мероприятий. В отличие от тромботических микроангиопатий тромбы при ДВС-синдроме содержат фибрин, их образование сопровождается активацией коагуляционного каскада, а следовательно, потреблением его компонентов. При лабораторных исследованиях отмечается удлинение протромбинового времени (уменьшение протромбинового индекса) и активированного частичного тромбопластинового времени, в крови снижается уровень фибриногена, V и VIII факторов свертывания крови, увеличивается содержание продуктов деградации фибрина

Таблица 4.32

Лабораторные показатели при ДВС-синдроме и тромботической микроангиопатии

Показатель	ДВС-синдром	ТМА
Анемия	+	+
Тромбоцитопения	+	+
Увеличение % ретикулоцитов	+	+
Шистоциты	+	+
Протромбиновое время	Снижено	Нормальное
Время свертывания крови	Удлинено	Нормальное
Активированное частичное тромбопластиновое время	Удлинено	Нормальное
Фибриноген плазмы крови	Снижен	Нормальный
Продукты деградации фибрина	Увеличены	Нормальные
D-димеры	Увеличены	Нормальные
Повышение ЛДГ	+	+
Непрямая гипербилирубинемия	+	±
Снижение гаптоглобина или его отсутствие в крови	–	+

и D-димеров в моче и крови. Напротив, при тромботических микроангиопатиях вследствие того, что первично поражается эндотелий, тромбообразование происходит без вовлечения протеинов коагуляционного каскада, тромбы не содержат фибрина и в последующем подвергаются гиалинизации (без активации фиринолиза), и лишь в отдельных случаях, когда формируется фибриноидный некроз сосудистой стенки (синдром злокачественной гипертензии, склеродермический почечный криз), фибрин может откладываться в местах повреждения. Неудивительно, что лабораторные показатели коагуляционной системы в этом случае оказываются в норме (*табл. 4.32*).

Лечение ОПП при ДВС-синдроме осуществляется по общим принципам и не имеет какой-либо специфики (гл. 5). При необходимости начинают ЗПТ. С целью улучшения конечных исходов и, в частности, для предупреждения развития ТПН требуется наиболее ранняя терапия основного заболевания, приведшего к развитию ДВС-синдрома. Типичной ошибкой являются попытки «нормализации» лабораторных показателей гемостаза с помощью плазмозамещающей терапии без коррекции основной причины, приведшей к ДВС. Заместительную терапию препаратами плазмы крови и переливание тромбоцитарной взвеси проводят только в случаях активного кровотечения или его реальной угрозы.

Показание для трансфузии тромбоцитарной взвеси — снижение уровня тромбоцитов в крови ниже $20–30 \times 10^9$/л (1–2 дозы 50–60 мл с тромбоцитами $0,5–0,7 \times 10^{11}$). Оптимальным уровнем тромбоцитов в крови при ДВС-синдроме можно считать $50–10^9$/л. Показанием для введения криопреципитата (содержит фибриноген и VIIIa фактор) является снижение уровня фибриногена в крови ниже 50 мг/дл.

Введение свежезамороженной плазмы с целью восполнения запасов фибриногена, антитромбина III, протеинов C, S малоэффективно из-за очень короткого периода полужизни этих факторов в плазме крови. Более целесообразным являются инфузии рекомбинантного протеина C, особенно при сепсисе, поскольку,

помимо антикоагулянтного действия, протеину С присущи противовоспалительные свойства.

В отношении целесообразности применения гепарина при остром ДВС-синдроме нет единого мнения специалистов, несмотря на казалось бы патогенетическую обоснованность его назначения (снижение уровня тромбина крови). Клинически эффективность применения гепарина не была доказана. Считается, что он показан в случаях хронического ДВС-синдрома при преобладании симптомов тромбоза (Labelle C.A., Kitchens C.S., 2005).

4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек

4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция

Напомним, что для целей клинической диагностики (особенно синдромной) очень важно уже на первоначальном этапе поиска (сбор жалоб, анамнеза, оценка рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования) сопоставить различные клинические симптомы с основными (подразумеваемыми или реальными) морфологическими и функциональными нарушениями органа, то есть определить (или обоснованно предположить) характер патологического процесса. Следует также принять во внимание тот факт, что в рамках одного и того же патологического процесса может быть несколько различных болезней (нозологических форм). Примером может служить полиэтиологичность тубулоинтерстициального воспаления или тубулярного токсического некроза. Тубулоинтерстициальный компартмент почки можно подразделить на несколько морфофункциональных частей, имеющих определенную специфику патологии и клинической симптоматики. Можно выделить эпителий канальцев почки, каналец как проводник тубулярной жидкости (мочи) и интерстициальную ткань коркового и мозгового вещества почки. Канальцы, составляющие основную часть нефронов, отделены друг от друга интерстицием. Последний состоит из основного вещества и клеток различного типа. Объем интерстиция в корковом веществе составляет 8%, в наружном мозговом слое — 5%, а во внутреннем мозговом слое — 30% от общего объема почечной паренхимы, что определяет преобладание дисфункции дистальных канальцев в клинической картине острого интерстициального воспаления (Howie A.J., Lote C.J., 1996). Матрикс интерстиция представляет собой желатиноподобную субстанцию, поскольку содержит большое количество гликозоаминогликанов и обладает высокими гидрофильными свойствами, облегчающими возникновение отека (воспалительного и невоспалительного) интерстиция (нефросарки). В состав матрикса интерстиция также входит коллаген I и III типов. Корковый интерстиций содержит два типа клеток. Интерстициальные клетки I типа представляют собой фибробласты, которые синтезируют эритропоэтин. В случае получения патологического сигнала (цитокины, например) фибробласты пролиферируют, меняют свой фенотип на миофибропластический и начинают продуцировать в большом количестве коллагены I и III типов, что в конечном итоге может приводить к почечному фиброзу. Интерстициальные клетки коркового веще-

ства II типа являются дендритными клетками, и их основная функция — это презентация антигена иммунокомпетентным клеткам, важный механизм в формировании острого интерстициального воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Интерстиций мозгового слоя содержит клетки трех типов, однако функция уточнена только для клеток I типа, которые продуцируют простагландины (ЦОГ-2-зависимый синтез) (Kaissling B., Le Hir M., 2008). Канальцы и интерстиций находятся в тесной морфофункциональной связи, а поэтому любые повреждения эпителиоцитов канальцев обязательно сказываются на интерстиции и наоборот. Данный факт объясняет многие клинические ситуации, когда невозможно на основании клинико-лабораторных и даже морфологических данных выделить повреждение какого-то одного, определенного анатомического отдела. В этих случаях принято говорить о тубулоинтерстициальном (то есть смешанном) повреждении.

Канальцы нефрона принято делить на сегменты. Такое деление необходимо с точки зрения морфологического устройства почки и, что важнее, преследует цель

Таблица 4.33

Функции канальцев нефрона

Отдел нефрона	Реабсорбция	Секреция
	Направление транспорта	
	Каналец → плазма	Плазма → каналец
Проксимальный каналец		
• проксимальный извитой каналец S1	100% глюкоза, аминокислоты, 100% полипептиды 50% — Ur, 65% — Na^+, 65% — Cl^-, 65% — H_2O, 55% — K^+, 80% — Ca^{++}, 85% — PO_4^{2-}, 80% — HCO_3^-	—
• проксимальный прямой каналец S2	—	100% органических ионов и катионов H^+ и NH_4^+
• S3	5% — H_2O	
Петля Генле		
• тонкая нисходящая часть	5% H_2O (проницаема для воды)	—
• тонкая восходящая часть	10% — Na^+, 10% — Cl^- (непроницаема для воды)	—
Дистальный каналец		
• дистальный прямой каналец	15% — Na^+, 15% — Cl^-, 30% — K^+, 10% — Ca^{++}, 10% — HCO_3^- (непроницаем для воды)	H^+
• дистальный извитой каналец	5% — Na^+, 5% — Cl^-, K^+ (низкокалиевая диета), 5% — Ca^{++} (непроницаем для воды)	—
Собирательные трубки		
• главные клетки	5% — Na^+, 5–25% H_2O (в зависимости от водного баланса), 5% — Ca^{++}, 10% — Ur	K^+ (при нормальном и высоком содержании калия в диете)
• клетки тип A	10% — HCO_3^-, K^+ (низко K^+-диета)	H^+
• клетки тип B	5% — Cl^-	HCO_3^- (при алкалозе)

Примечание: Ur — мочевина; прочерк в графе — транспорт веществ не установлен.

Таблица 4.34

Клинические симптомы, обусловленные дисфункцией канальцев при различной локализации повреждения в тубулоинтерстициальном компартменте

Место повреждения	Наиболее характерные причины повреждения	Клинические симптомы
Кора почки		
♦ проксимальные канальцы	♦ Антибиотики (гентамицин) ♦ Химиотерапевтические препараты (цисплатин) ♦ Радиоконтрастные вещества ♦ Тяжелые металлы	Снижение реабсорбции аминокислот, глюкозы, β_2-гликопротеина, фосфатов, бикарбоната (проксимальный канальцевый ацидоз II типа)
♦ дистальные канальцы	♦ Антибиотики ♦ Иммуноопосредованные болезни ♦ Анальгетики ♦ НПВП	Снижение реабсорбции натрия, уменьшение секреции калия (гиперкалиемия), ионов водорода (дистальный канальцевый ацидоз I типа), полиурия, никтурия
Мозговое вещество почки (собирательные трубочки, петля Генле)	♦ Анальгетики ♦ Сульфаниламиды ♦ Миелома ♦ Инфекции ♦ Метаболические нарушения ♦ Иммуноопосредованные болезни	Снижение реабсорбции натрия, уменьшение концентрационной способности почки, никтурия, полиурия

Таблица 4.35

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	♦ Закупорка канальца клеточным детритом ♦ Закупорка цилиндрами, микрокристаллами солей и медикаментов ♦ Феномен обратной фильтрации	♦ Синдром интраренальной тубулярной обструкции
Интерстиций коркового и мозгового слоев почки	♦ Нарушение процессов секреции в канальцах ♦ Отек почки (нефросарка) ♦ Сдавление канальцев извне ♦ Нарушение концентрационной способности почек	♦ Острый (тубуло-) интерстициальный нефритический синдром

выделить отделы нефрона, обладающие различной функцией по отношению к канальцевой жидкости (к формированию конечной мочи). Клетки (эпителиоциты) канальцев осуществляют два транспортных процесса: реабсорбцию (транспорт веществ из канальцевой жидкости в плазму крови) и секрецию (транспорт веществ из плазмы крови в канальцевую жидкость) (*табл. 4.33*).

Оба процесса могут протекать благодаря тесной связи канальцев с капиллярами, происходящими из разветвлений выносящей артериолы клубочков. Базолатеральная сторона эпителиальной клетки канальца (то есть обращенная в сторону капилляра) может входить в тесное соприкосновение с базальной мембраной капилляра, а может быть отделена от нее интерстициальным матриксом. В последнем случае, даже если первичный патологический процесс (воспаление, отек, фиброз) возникает в интерстиции, будет страдать транспорт различных веществ (электролитов, органических ионов) и концентрационная способность, что обусловит формирование таких клинических симптомов, как дизэлектролитемия, полиурия, никтурия, избыточная потеря органических ионов и др. (*табл. 4.34*).

В патогенезе острого повреждения тубулоинтерстициального компартмента помимо прямого поражения эпителиоцитов экзо- и эндогенными токсинами (подробнее см. 4.3.2) играет роль закупорка канальцев слущенными клетками и цилиндрами, микрокристаллами различных веществ, а также воспалительный отек интерстиция, в результате которого происходит сдавление канальцев извне. Последние два фактора обусловливают увеличение внутриканальцевого давления, что приводит к снижению фильтрации в клубочке. С учетом преимущественной локализации повреждения и ведущего патогенетического фактора, обусловливающего развитие ОПП, можно выделить несколько клинических синдромов острого повреждения тубулоинтерстиция (*табл. 4.35*).

Следует заметить, что при большинстве синдромов повреждения тубулоинтерстиция отмечаются комбинации различных патогенетических факторов. Например, при остром токсическом тубулярном некрозе в генезе ОПП будут участвовать не только факторы, повреждающие функцию эпителиоцитов, но и закупорка канальцев детритом клеток, феномен обратной фильтрации. В связи с этим для выделения того или иного синдрома острого повреждения тубулоинтерстиция потребуется подробный анализ анамнестических данных, физикальное обследование и выполнение других этапов семиологической дифференциальной диагностики (см. гл. 3).

4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза

В отличие от ОИТН, при котором ишемически/реперфузионное повреждение канальцев является исходом гипоперфузии почек (основного повреждающего фактора), острый токсический тубулярный некроз (ОТТН) представляет собой результат прямого воздействия инсульта на эпителиоциты канальцев. Прямое воздействие нефротоксинов на клетки канальцев в большинстве случаев сочетается с нарушением интраренальной гемодинамики, обусловленной в том числе и активацией механизма тубулогломерулярной обратной связи. Эпителиоциты проксимальных канальцев почки изначально обладают повышенной чувствительностью к нефротоксинам, что связано со многими факторами. Среди них следует указать на высокий уровень кровотока в почке, облегчающий контакт клеток канальцев почек с нефротоксинами как из просвета канальца, так и из перитубулярных капилляров.

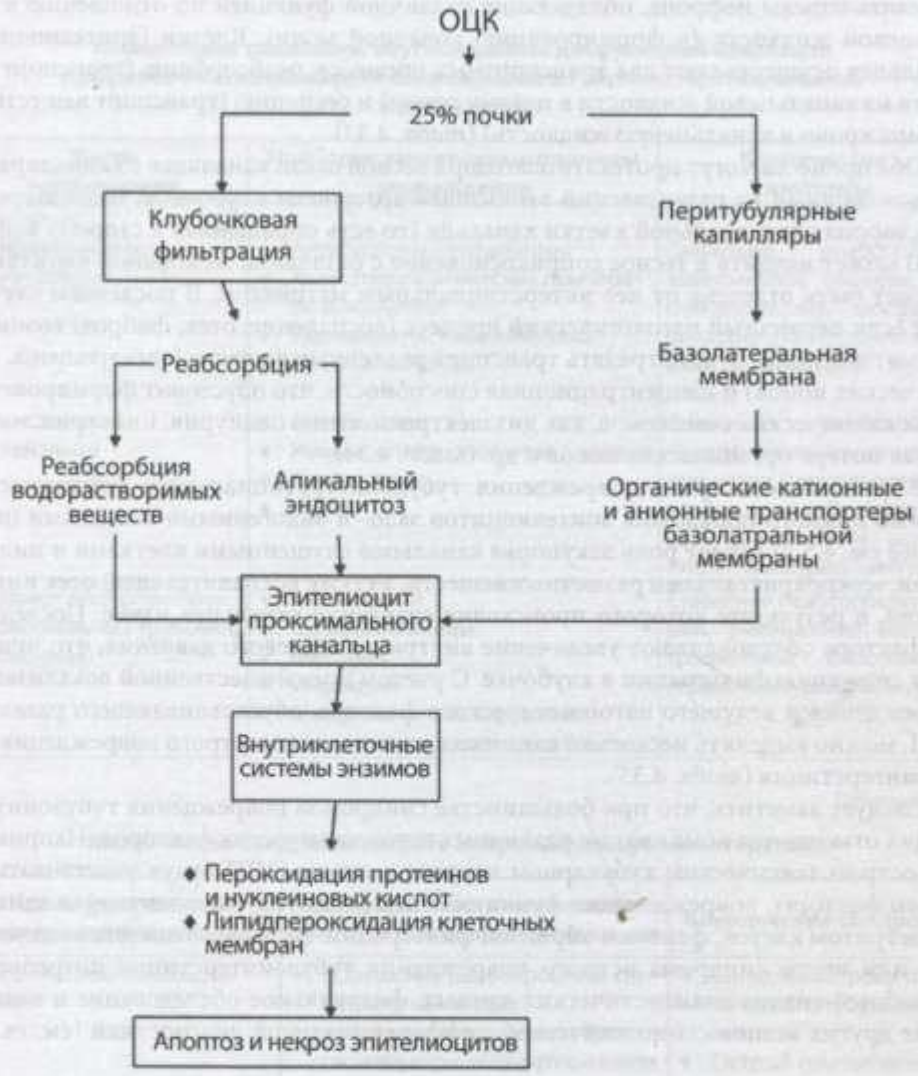


Рис. 4.11. Факторы, определяющие развитие острого токсического тубулярного некроза

В первом случае нефротоксины поступают внутрь клетки либо путем апикального пиноцитоза, либо, будучи водорастворимыми, с реабсорбируемой водой. Во втором случае наличие транспортеров органических катионов и анионов в базолатеральной мембране эпителиоцита проксимального канальца обеспечивает поступление токсинов органической природы внутрь клетки (*рис. 4.11*).

Полиморфизм генов, кодирующих синтез транспортеров органических ионов базолатеральной мембраны, может лежать в основе индивидуальной чувствительности некоторых пациентов к нефротоксичному действию ряда медикаментов. Клетки петли Генле и собирательных трубок контактируют с профильтровавшимися в клубочках веществами в высоких концентрациях, поскольку большая часть воды к тому времени реабсорбируется. Эпителиоциты обладают системой энзимов,

включая цитохром Р-450, которые, окисляя первично нетоксичные компоненты, могут способствовать образованию внутри клетки реактивных веществ (свободные окисленные радикалы, синглетный кислород, перекисные соединения, запускающие в конечном итоге программу внешнего апоптоза (см. рис. 4.11) (Shirali A.C., Perazella M.A., 2014). В прошлом наиболее частыми причинами острого токсического тубулярного некроза были органические растворители, соли тяжелых металлов (ртуть, свинец, кадмий). При их воздействии страдают все отделы нефрона, но преимущественно S3 и *pars recta* проксимальных канальцев. В настоящее время наиболее частыми причинами ОТТН являются антибиотики, антивирусные препараты, химиотерапевтические (антинеопластические) средства и сборы токсических трав (аристолоховая кислота). Из эндогенных веществ, ведущих к развитию ОТТН, следует назвать сводные гемо- и миоглобин (*табл. 4.36*).

Диагностика синдрома ОТТН осуществляется с учетом данных анамнеза и анализа почечных симптомов. Обычно регистрируется неолигурический вариант ОПП с увеличением экскреция натрия с мочой и $ФЭ_{Na^+}$ более 2%. Осадок мочи содержит клетки тубулярного эпителия, цилиндры эпителиальные и зернистые, отмечается лейкоцитурия. Олигурический вариант ОПП возможен в случаях сопутствующего нарушения системного кровотока или при образовании множества цилиндров, закупоривающих просвет канальцев (гем-пигментное ОПП, активирусные препараты, этиленгликоль).

Таблица 4.36

Химические вещества, являющиеся причиной острого токсического тубулярного некроза

Экзогенные	
Антибиотики	♦ Аминогликозиды (неомицин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин) ♦ Амфотерицин В ♦ Полимиксины ♦ Рифампицин
Анестетики	♦ Метоксифлюран ♦ Галотан
Радиоконтрастные препараты	
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)	
Химиотерапевтические препараты	♦ Цисплатина ♦ Митрамицин ♦ Стрептозоцин ♦ Золедронат
Антивирусные средства	♦ Цидофовир ♦ Адефовир ♦ Тенофовир
Органические растворители	♦ Четыреххлористый углеводород ♦ Этиленгликоль (способствует также образованию оксалатов) ♦ Диэтиленгликоль (не образует кристаллов оксалата
Травяные сборы (аристолоховая кислота)	
Эндогенные ♦ Гемоглобин ♦ Миоглобин	

Обычно достаточно клинических данных для постановки диагноза; в затруднительных случаях прибегают к нефробиопсии. Лечение симптоматическое в зависимости от вида осложнений ОПП (гипергидратация, дизэлектролитемия, нарушения КОС).

4.3.3. Острый гем-пигментный синдром

Острый гем-пигментный синдром (ОГПС) — это обусловленное гемом токсичное поражение клеток проксимальных канальцев почки вследствие реабсорбции ими избыточных количеств гемсодержащих белков (свободного гемоглобина или миоглобина).

В физиологических условиях небольшие количества свободного гемоглобина, которые могут появляться в крови в результате внутрисосудистого гемолиза при больших физических нагрузках, связываются гаптоглобином (гл. 2). Комплекс двух протеинов не подвергается фильтрации в клубочке, а утилизируется в моноцитарно-макрофагальной системе. Только в случаях значительного внутрисосудистого гемолиза, когда запасы гаптоглобина оказываются исчерпанными, димеры свободного гемоглобина подвергаются фильтрации в клубочке с последующей реабсорбцией в проксимальных канальцах. Напротив, для миоглобина подобной защитной системы в организме не существует. Свободный миоглобин, который может регистрироваться в крови при любой интенсивной физической нагрузке, обладая небольшой молекулярной массой (17,8 КДа), беспрепятственно фильтруется в клубочке, а затем реабсорбируется в проксимальных канальцах. Небольшие количества реабсорбируемых гемо- и миоглобина метаболизируются внутри клетки без каких-либо последствий для нее (высвободившееся железо откладывается в виде гемосидерина). Нефротоксическое действие гема может проявляться только в случаях фильтрации значительных количеств свободного гемоглобина и миоглобина, превышающих реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. Клинически данная ситуация характеризуется наличием гемоглобинурии или миоглобинурии.

Гем-пигментное поражение почек традиционно рассматривают в рамках острого токсического тубулярного некроза. Однако патогенез ОПП при ОГПС мультифакториальный, помимо токсического повреждения эпителиоцитов проксимальных канальцев имеет значение внутрипочечная вазоконстрикция, системная гипоперфузия и закупорка канальцев почек пигментными цилиндрами.

ОПП при гемоглобинурии и миоглобинурии имеет свои патогенетические и клинические особенности.

ОПП при гемоглобинурии. Физиологический гемолиз старых эритроцитов и большая часть патологического гемолиза вследствие действия внутри- или внеэритроцитарных причин протекает в моноцитарно-макрофагальной системе селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов, то есть экстраваскулярно (внесосудистый гемолиз) (*табл. 4.37*). Внесосудистый гемолиз протекает, как правило, в хронической форме: желтушность кожных покровов, спленомегалия, повышение концентрации непрямого билирубина в крови, ретикулоцитоз, измененная морфология эритроцитов. Уровень гаптоглобина в крови хотя и снижен, но продолжает осуществлять свою функцию по отношению к свободному гемоглобину. Как внутриэритроцитарные, так и внеэритроцитарные причины внесосудистого гемолиза предрасполагают организм к возникновению внутрисосудистого гемолиза в ответ на контакт с внешними факторами (главным образом при приеме различных медикаментов).

Таблица 4.37

Основные причины внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза

Внесосудистый гемолиз	
Внутриэритроцитарная патология	♦ Энзимопатии (недостаточность Г-6-ФДГ, дефицит пируваткиназы и др.); ♦ гемоглобинопатии (талассемии, серповидноклеточная анемия); ♦ мембранопатии (сфероцитоз, элиптоцитоз, стоматоцитоз и др.)
Внеэритроцитарная патология	♦ Заболевания печени; ♦ гиперспленизм; ♦ инфекции (малярия); ♦ окислители (нитраты, анилиновые красители и др.); ♦ тяжелые металлы (свинец, медь); ♦ лимфолейкоз; ♦ аутоиммунная гемолитическая анемия (тепловая и холодовая); ♦ внутривенные иммуноглобулины
Внутрисосудистый гемолиз	
Прямая травматизация эритроцитов	♦ Механические протезы клапанов сердца; ♦ аортальный стеноз; ♦ тяжелые физические нагрузки (маршевая гемоглобулинурия); ♦ микроангиопатическая гемолитическая анемия (ТТП/ГУС, ДВС-синдром)
Комплемент-опосредованный лизис	♦ Переливание АВ0-несовместимой крови; ♦ пароксизмальная ночная гемоглобулинурия; ♦ пароксизмальная холодовая гемоглобулинурия; ♦ резус-конфликт
Действие токсинов	♦ Клостридиальный сепсис, тяжелая малярия; ♦ змеиный яд; ♦ воздействие меди
Осмотический гемолиз	♦ Введение гипоосмолярных растворов

Примечание: ТТП/ГУС — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром; Г-6-ФДГ — глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа.

К ОПП ведет внутрисосудистый гемолиз. В результате внутрисосудистого распада эритроцитов тетрамеры гемоглобина выходят в плазму крови, где связываются гаптоглобином, затем комплекс двух протеинов захватывается клетками моноцитарно-макрофагальной системы путем рецептор-обусловленного (CD163) эндоцитоза и далее подвергается внутриклеточному распаду. Концентрация гаптоглобина в крови значительно снижается, неконъюгированные тетрамеры гемоглобина в плазме крови спонтанно распадаются на α-, β-димеры, обладающие незначительной молекулярной массой, позволяющей им свободно фильтроваться в клубочке. При насыщении реабсорбционной емкости проксимальных канальцев гемоглобин попадает в конечную мочу (гемоглобинурия). В тех случаях, когда суммарная концентрация всех продуктов гемоглобина (комплекс с гаптоглобином, тетрамеры и димеры) достигает 100–150 мг/дл, плазма крови окрашивается в красный (восстановленный гемоглобин) или красно-коричневый (окисленный гемоглобин) цвет. Моча также приобретает красно-коричневый оттенок из-за наличия димеров гемоглобина (гемоглобинурия). Таким образом, при наличии внутрисосудистого гемо-

лиза отмечаются окрашенные в разные оттенки красно-коричневого цвета плазма крови и моча, что имеет значение в клинической диагностике этого патологического процесса (Rother R.P. et al., 2005). Наиболее частые причины внутрисосудистого гемолиза с развитием ОПП — травматические повреждения эритроцитов (механические клапаны, использование аппаратов искусственного кровообращения и др.; Астапов Д.А., 2013) и пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Pu J.J., Brodsky R.A., 2011). Остальные причины, включая трансфузионные реакции, в настоящее время встречаются редко. Механическая травма эритроцитов происходит вследствие турбулентного тока крови, резких перепадов давления и скорости кровотока на клапане, создающих гемодинамический (*shear*) стресс. Особенно неблагоприятным фактором является обратный ток крови (регургитация) через клапан (Qian Qi et al., 2010). В отдельных случаях гемолиз может прогрессировать, несмотря на удовлетворительную с точки зрения гемодинамики работу механических клапанов. Единственный выход из этой ситуации — репротезирование механического клапана биологическим протезом (Астапов Д.А. и соавт., 2013). Классическим примером внутрисосудистого гемолиза с развитием ОПП является пароксизмальная ночная гемоглобулинурия (ПНГ), характеризующаяся повторяющимися эпизодами острого и значительного внутрисосудистого гемолиза. ПНГ — это приобретенная мультипотентной гемопоэтической стволовой клеткой мутация гена, кодирующего синтез якорного белка гликанфосфатидилинозитола, необходимого для связывания целого ряда различных протеинов на внешней поверхности клеточной мембраны. Мутация затрагивает все последующие генерации клона мутировавшей гемопоэтической стволовой клетки, включая эритроциты. Среди группы белков, для связывания которых с клеточной мембраной эритроцита необходим гликанфосфатидилинозитол-якорь, находятся два протеина, являющиеся мембранными регуляторами альтернативного пути активации комплемента, — CD55 и CD59. Протеин CD55 ингибирует C_3-конвертазу, а белок CD59 блокирует инкорпорацию C_9-фракции комплемента в C_{5b-8}, препятствуя тем самым формированию мембраноатакующего комплекса C_{5b-9} (МАК). Отсутствие протеинов CD55 и CD59 на поверхности клеточной мембраны эритроцитов обусловливает активацию альтернативного пути комплемента и лизис эритроцитов под действием МАК. Пароксизмы внутрисосудистого гемолиза провоцируются инфекциями, физической нагрузкой, избыточным приемом алкоголя; их продолжительность (обычно 3–7 дней), тяжесть (степень выраженности гемолиза), а следовательно частота и тяжесть эпизодов ОПП зависят от размеров клона мутировавшей гемопоэтической стволовой клетки. Исторически сложившееся представление о преимущественно ночных пароксизмах гемоглобулинурии имеет весьма относительное значение и частично может быть объяснено тем, что ночью происходит активное всасывание липополисахаридов в кишечнике, которые активируют систему комплемента (Vellenga E. et al., 1982; Pu J.J., Brodsky R.A., 2011).

Повреждающее действие свободного гемоглобина на организм, включая почки, складывается из нескольких механизмов.

Во-первых, свободный гемоглобин является одним из самых сильных акцепторов оксида азота. Одна молекула свободного гемоглобина, имеющая тетрамерную конфигурацию, а следовательно обладающая четырьмя гем-группами, способна связывать четыре молекулы оксида азота. С инактивацией оксида азота в организме при внутрисосудистом гемолизе ассоциировано большинство клинических симптомов

Среди них — артериальная гипертензия, спазм гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (дисфагия, кардиоспазм пищевода, спастические боли в животе), легочная гипертензия, эректильная дисфункция. В норме оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, при его дефиците ускоряется тромбообразование (венозные и артериальные тромбозы при ПНГ). С дефицитом оксида азота при внутрисосудистом гемолизе и гемоглобулинурии связан один из важных механизмов ОПП при этом патологическом состоянии — вазоконстрикция внутрипочечных сосудов.

Во-вторых, свободный гемоглобин обладает прямым токсическим действием на клетки проксимальных канальцев почки. Димеры гемоглобина, свободно фильтруясь в клубочке, далее подвергаются мегалин-кубилин-опосредованному эндоцитозу. Внутри эпителиоцита проксимального канальца гемоглобин диссоциирует на гем и глобин. Физиологически предопределена защита клеток проксимальных канальцев от повреждающего действия гема, так как даже у здорового человека могут отмечаться кратковременные эпизоды гемо- и миоглобинурии (например, при интенсивных физических тренировках). Механизм внутриклеточной защиты заключается в индукции гемоксигиназы-1, расщепляющей гем. Одновременно активируется синтез ферритина, и высвобождающееся при распаде гема железо включается в его состав. Далее молекулы ферритина подвергаются агрегации и лизосомальному протеолизу, в результате чего формируется гемосидерин, зерна которого накапливаются в цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев. Гемосидеринурия (наличие гемосидерина в осадке мочи) — свидетель длительного (или хронического) внутрисосудистого гемолиза. В тех случаях, когда внутриклеточное содержание гема превышает способности клетки к его инактивации, он начинает проявлять токсические эффекты, которые обусловлены присутствием в молекуле гема двухвалентного железа. Присоединяя молекулу кислорода, двухвалентное железо становится трехвалентным (оксид железа); одновременно в окружающую среду выделяется гидроксильный радикал, обладающий высоким окислительным потенциалом. В результате повреждающего эффекта гема подавляется активность внутриклеточных ферментов (гликолитических энзимов, глютатионредуктазы, Г-6-ФДГ и др.), нарушается дыхательная функция митохондрий, которые сами становятся источником свободных радикалов, активируются катепсины и каспазы, что приводит к развитию апоптоза клеток проксимальных канальцев (Tracz M.J. et al., 2007; Rother R.P. et al., 2005; Qian Qi et al., 2010; Kahn M.J. et al., 2013; Schaer D.J. et al., 2013).

Третий механизм ОПП при внутрисосудистом гемолизе — интратубулярное взаимодействие свободного (нереабсорбированного) гемоглобина с белком Тамма–Хорсфалла, в результате чего образуются пигментные цилиндры, обтурирующие просвет дистальных канальцев, что приводит к повышению внутриканальцевого давления и к снижению фильтрации в клубочке (Tracz M.J. et al., 2007; Qian Qi et al., 2010).

Четвертый механизм имеет решающее значение в развитии отдаленных последствий перенесенного гем-пигментного ОПП. Продолжительная или повторная экспозиция почек к гемсодержащим протеинам, накопление гемосидерина в эпителиоцитах проксимальных канальцев приводит к увеличению экспрессии MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1), TGF-β_1 (трансформирующего фактора роста β_1), которые способствуют инфильтрации почечной паренхимы моноцитами/макрофагами и активируют процессы почечного фиброза, обусловливая тем самым формирование ХБП (Nath K.A. et al., 2000).

ОПП при миоглобинурии. Миоглобин — гемсодержащий цитозольный белок мышечных клеток, составляющий вместе с митохондриями функциональный метаболом, служащий для поддержания реакций окислительного фосфорилирования на постоянно высоком уровне. Ранее функцию миоглобина связывали исключительно с его способностью акцептировать и донировать молекулы кислорода. В настоящее время установлено, что оксигенированный миоглобин кроме того связывает молекулы оксида азота, которые ингибируют в митохондриях цитохром-С-оксидазу (комплекс IV). Таким образом, окислительное фосфорилирование стимулируется не только поступлением кислорода, но и путем инактивации ингибиторов окислительных реакций. Напротив, деоксигенированный миоглобин стимулирует гипоксическую нитритредуктазу, обеспечивая тем самым синтез молекул оксида азота. Данная функция миоглобина оказывается чрезвычайно важной в условиях гипоксии (Kamga C. et al., 2012). Миоглобин обладает низкой молекулярной массой (17,8 КДа), способен беспрепятственно и быстро фильтроваться в клубочке, поэтому поступление в кровь даже больших его количеств никогда не сопровождается окраской плазмы крови (в отличие от наличия свободного гемоглобина в крови). В проксимальных канальцах почки, куда миоглобин поступает путем мегалин-кубилин-опосредованного эндоцитоза, он подвергается интенсивному катаболизму. Поэтому наличие миоглобинурии означает поступление в кровь значительных количеств миоглобина, которые не успевают катаболизироваться в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона. Этот процесс возможен только при повреждении достаточно большой массы поперечно-полосатой мускулатуры и носит название рабдомиолиза (греч. *rhabdos* — прут, палка, полоса + *mys, myos* мышца + *lysis* разложение, растворение). *Под рабдомиолизом следует понимать прямое повреждение (травма) миоцита поперечно-полосатой мускулатуры или внутриклеточный дефект метаболизма, ведущий к лизису наружной клеточной мембраны (сарколеммы), в результате чего происходит выход целлюлярного содержимого (миоглобин, пурины, калий, фосфор, энзимы) в кровь.* Помимо очевидных случаев рабдомиолиза, обусловленных прямым повреждением мышечной ткани в результате сдавления (краш-синдром, синдром позиционного сдавления), открытой травмы, инфекции (гангрена, фасциит), ожога, большинство других причин рабдомиолиза связаны с увеличением концентрации кальция в цитозоле клеток, что обусловливает активацию протеолитических ферментов и распад миоцита. В норме в цитозоле миоцита поддерживается относительно низкая концентрация кальция за счет действия двух механизмов. Во-первых, благодаря активному транспорту катиона из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум и митохондрии в результате функционирования внутриклеточного насоса — Ca^{2+}-АТФазы. Во-вторых, вследствие работы Na^{+}/Ca^{2+}-обменника (выводящего ионы кальция во внешнюю среду), функционирующему благодаря градиенту концентрации натрия внутри клетки, поддерживаемому действием Na^{+}-K^{+}-АТФазы. Оба механизма АТФ-зависимые. Поэтому при истощении запасов АТФ внутри клеток концентрация кальция в цитозоле увеличивается, что приводит к активации протеолитических энзимов и к распаду миоцита (возникает рабдомиолиз) (Keltz E. et al., 2013; Bosch X. et al., 2009).

С истощением запасов АТФ внутри клетки связаны такие причины рабдомиолиза, как интенсивные физические нагрузки, состояния, сопровождающиеся двигательной активностью и сокращением мышц (судороги, эпилепсия, острый психоз,

status asthmaticus и др.). По данным С.Л. Жаркского и соавт. (2013), рабдомиолиз вследствие физической нагрузки у военнослужащих особенно часто выявляется у новобранцев в первый месяц после призыва, причем в 65% случаев он протекает с нарушением функции почек. Среди конкретных видов физических нагрузок, приводящих к рабдомиолизу, авторы указывают на приседания до 300 раз, отжимания до 100 раз и в одном случае марш-бросок в полной экипировке.

Интересно отметить, что военные медики, которые по долгу службы обязаны быть знакомыми с этой патологией, только в 30% случаев правильно устанавливали диагноз при первичном осмотре. Дефицит АТФ — причина рабдомиолиза в случаях ишемии мышц при циркуляторных расстройствах (гипотензия, шок, CO-интоксикация) или при местной ишемии (тромбозы, эмболии, облитерирующий атеросклероз, сдавление). В случаях продолжительных хирургических операций, требующих сохранения определенного положения тела, может также отмечаться ишемия мышц и развитие рабдомиолиза. К факторам риска послеоперационного рабдомиолиза относят избыточную массу тела (> 30% от идеальной массы тела), длительность операции (5–6 ч), гиповолемию, сахарный диабет и гипертензию (Torres-Villalobos G. et al., 2003). Дизэлектролитемии (гипо- и гипернатриемия, гипокалиемия, гипофосфатемия) могут вызывать рабдомиолиз вследствие нарушения работы Na^+-K^+-АТФазы, что также сопровождается увеличением концентрации кальция внутри клетки. Многие лекарственные препараты проявляют миотоксичность, обусловленную ингибированием поступления кальция в саркоплазматический ретикулум либо связанную с изменением вязкости наружной клеточной мембраны или функционирования ее ионных транспортеров. Например, статины, блокируя внутриклеточный синтез холестерина, изменяют свойство наружной клеточной мембраны. Кроме того, эти медикаменты нарушают дыхательную функцию митохондрий, так как вызывают дефицит коэнзима Q_{10} (Khan F.Y., Ibrahim W., 2009). Другие причины рабдомиолиза приведены в *табл. 4.38*.

Не все случаи рабдомиолиза сопровождаются миоглобинурией и не во всех случаях миоглобинурии возникает ОПП. Механизмы развития ОПП при рабдомиолизе идентичны тем, которые возникают при гемоглобинурии. Факторы, способствующие развитию острой дисфункции при рабдомиолизе: а) гиповолемия (особенно выраженная при краш-синдроме) и связанная с ней вазоконстрикция интраренальных сосудов; б) ацидификация мочи. Суммация действия этих факторов обусловливает образование преципитатов миоглобина и белка Тамма–Хорсфалла в виде цилиндров в дистальных отделах нефрона, что очень часто сопровождается развитием олигурии и анурии. По сравнению с другими причинами ОПП при рабдомиолизе отмечается очень быстрое нарастание креатининемии, обусловленное высвобождением его из поврежденных мышц. При этом не наблюдается пропорционального увеличения концентрации мочевины в крови. Следующей особенностью ОПП при рабдомиолизе является $ФЭ_{Na} < 1\%$, что лишний раз указывает на преобладание в патогенезе ренальной дисфункции вазоконстрикции и закупорки канальцев цилиндрами. Наконец, острому повреждению почек при рабдомиолизе свойственны выраженные электролитные расстройства, возникающие на ранних стадиях нарушения функции почек и объясняющиеся выходом внутриклеточного содержимого миоцитов в кровь. По этой же причине часто регистрируется гиперурикемия. Дизэлектролитемия характеризуется гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипер-

Таблица 4.38

Основные причины рабдомиолиза

Увеличение энергетических затрат (потребления АТФ)	♦ Физическая нагрузка ♦ Тепловой удар ♦ Психические нарушения с двигательными расстройствами
Уменьшение продукции энергии (синтеза АТФ)	♦ Митохондриальные дисфункции ♦ Энзимопатии (дефицит карнитин-пальмитил-трансферазы) ♦ Диззлектролитемии ♦ Эндокринопатии
Прямая травма мышц	♦ Краш-синдром ♦ Электрическая и ожоговая травмы ♦ Гипер- и гипотермия ♦ Миозиты
Гипоксия/ишемия	♦ Тромбозы, эмболии ♦ Шок, гипотензия ♦ Длительная иммобилизация ♦ Синдром позиционного сдавления при нарколепсии
Инфекции	♦ Вирусные ♦ Бактериальные ♦ Грибковые
Медикаменты	♦ Наркотики (кокаин, героин и др.) ♦ Барбитураты/бензодиазепины ♦ Анестетики (злокачественная гипертермия) ♦ Гиполипидемические средства (статины, фибраты)
Токсины	♦ Алкоголь/этиленгликоль ♦ Угарный газ ♦ Змеиный яд и яд насекомых (пауки, пчелы)

магнезиемией. Нарушениям электролитного обмена сопутствует ацидоз с высоким анионным интервалом. Уникальной чертой ОПП при рабдомиолизе является динамика концентрации кальция в сыворотке крови. Вначале отмечается гипокальциемия, обусловленная, с одной стороны, экстракцией кальция в ишемизированную и поврежденную мышечную ткань, а с другой — связыванием кальция фосфатами (гиперфосфатемия) с последующим отложением кальций-фосфатных комплексов в мягких тканях. В стадии восстановления диуреза регистрируется гиперкальциемия, которая объясняется мобилизацией кальция из сформированных прежде отложений (поврежденные мышцы, мягкие ткани).

Диагностика гем-пигментного синдрома. Наиболее ранние симптомы гем-пигментного ОПП — олигурия и красно-коричневая (бурая, цвета пепси-колы) окраска мочи. Последняя требует дифференциальной диагностики с макрогематурией, билирубинурией, изменением окраски мочи вследствие приема ряда медикаментов, уратурией и употреблением в пищу некоторых продуктов (свекла) (дифференциальная диагностика окраски мочи изложена в гл. 3). В ряде случаев имеет значение макроскопическая оценка цвета сыворотки, осадка и супернатанта мочи. Для окончательного диагноза необходима микроскопия осадка мочи (*табл. 4.39*).

Для внутрисосудистого гемолиза характерна анемия и выраженное снижение содержания в сыворотке крови гаптоглобина, однако в случаях сопутствующего

Таблица 4.39

Дифференциальная диагностика гемоглобин- и миоглобинурии

Причина	Тест-полоска на гематурию	Сыворотка крови	Макроскопия мочи		Микроскопия осадка мочи
			Осадок	Супернатант	
Гемоглобинурия	+ до ++++	Красная	Норма	Красно-коричневый	Er — норма, пигментные зернистые цилиндры
Миоглобинурия	+ до ++++	Светлая	Норма	Красно-коричневый	Er — норма, пигментные зернистые цилиндры
Гематурия	+ до ++++	Светлая	Красный	Светлый	80% — дисморфные эритроциты, эритроцитарные цилиндры при гломерулярной патологии, неизмененные эритроциты при других причинах гематурии
Билирубинурия	Отрицательная	Может быть желтой	Норма	Коричневый	Er — норма, пигментные цилиндры
Пищевые продукты, медикаменты	Отрицательная	Мветлая	Норма	От красного до коричневого	Er — норма, цилиндры — норма, иногда кристаллы медикаментов

воспаления концентрация гаптоглобина может находиться в нормальных пределах (гаптоглобин — один из представителей белков острой фазы). Другие лабораторные признаки гемолиза: непрямая гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, изменения при микроскопическом исследовании мазка крови (шистоциты, акантоциты, сфероциты, тени эритроцитов). Повышение активности ЛДГ практически всегда регистрируется при внутрисосудистом гемолизе, однако высокий уровень активности энзима может отмечаться и при рабдомиолизе. Для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии имеет значение выявление положительного теста Кумбса. Специфичным для рабдомиолиза является увеличение активности креатин-фосфокиназы (в пять и более раз по сравнению с базальным уровнем). Повышение уровня креатинфосфокиназы начинает регистрироваться через 2–12 ч после развития повреждения мышц, достигает максимума через 24–72 ч, далее постепенно снижается в течение 7–10 дней (Keltz E. et al., 2013).

Профилактика и лечение гем-пигментного острого повреждения почек. С целью профилактики развития ОПП при внутрисосудистом гемолизе и рабдомиолизе необходимо как можно раньше выполнить два мероприятия, исходя из особенностей патогенеза этого состояния. Во-первых, провести коррекцию гиповолемии путем внутривенного введения физиологического раствора. Во-вторых, осуществить меры по предупреждению интратубулярного образования гем-пигментных цилиндров. Восстановление нормального объема плазмы преследует цель улучшить

перфузию почек и тем самым понизить степень ишемического повреждения почечной паренхимы, увеличить скорость потока внутриканальцевой жидкости (мочи), предупредив образование цилиндров и осуществив таким образом «отмывку» канальцев почки от цилиндров и клеточного детрита, повысить экскрецию калия с мочой. Внутривенную инфузию изотонического раствора хлорида натрия начинают сразу после диагностики гемолиза или рабдомиолиза. При внутрисосудистом гемолизе степень выраженности гиповолемии, как правило, незначительная, поэтому внутривенное введение физиологического раствора обычно проводится из расчета 100–200 мл/ч. В ходе внутривенной инфузии осуществляют клинический контроль за волюмическим статусом пациента (АД, ЦВД, застойные хрипы в легких, периферические отеки) и диурезом. В качестве лабораторных показателей эффективности инфузионной терапии может быть использована динамика ЛДГ и уровня гемоглобина. После получения стабильного диуреза объем инфузии титруют до получения объема отделяемой мочи 200–300 мл/ч.

При рабдомиолизе гиповолемия обычно выражена значительно, особенно в случаях краш-синдрома, поэтому объем начальной инфузии составляет 1–1,5–2 л/ч (зависит от степени выраженности физикальных симптомов гиповолемии).

В медицине катастроф в случае краш-синдрома принято начинать инфузионную терапию до момента вызволения пострадавшего из-под завала (Sever M.S. et al., 2012). В качестве лабораторного показателя адекватности инфузионной терапии служит падение концентрации креатинфосфокиназы (оптимальный уровень < 5000 ЕД). Петлевые диуретики на ранних этапах развития внутрисосудистого гемолиза или рабдомиолиза использоваться не должны. Более того, при рабдомиолизе применение петлевых диуретиков приводит к гиперкальциурии и повышает риск формирования инратубулярных цилиндров (Sever M.S. et al., 2006). Допускается применение петлевых диуретиков для контроля за гиперволемией у пациентов с сохранным диурезом.

С целью реализации второго направления в предупреждении формирования гем-пигментного ОПП, ориентированного на недопущение образования интратубулярных цилиндров, могут быть осуществлены два мероприятия. Во-первых, рекомендуется ощелачивание мочи до получения pH выше 6,5. Полагают, что алкализация мочи предупреждает преципитацию белка Тамма–Хорсвалла и образование гем-пигментных цилиндров, уменьшает процесс высвобождения железа из миоглобина, снижает образование F_2-изопрастанов, обладающих вазоконстрикторным действием, и ингибирует процесс осаждения в канальцах мочевой кислоты (Melli G. et al., 2005). Введение раствора бикарбоната натрия (150 мл 8,4% раствора $NaHCO_3$ в 1 л 5% декстрозы) проводят при отсутствии выраженной гипокальциемии. Лечение осуществляют под контролем показателей КОС крови и уровня кальция в крови (опасность развития гипокальциемии), которые определяют каждые 2 ч. Целевым уровнем pH мочи является 6,5. При рабдомиолизе средняя потребность в бикарбонате натрия составляет 200–300 ммоль/день (Sever V.S. et al., 2012). Несмотря на серьезные теоретические выкладки, доказательная база эффективности ощелачивающей терапии в настоящее время недостаточно убедительная.

Вторым мероприятием по предупреждению образования интратубулярных цилиндров является внутривенное введение маннитола. Существует целая серия экспериментальных исследований, в которых было доказано, что профилактическое

применение маннитола предупреждает развитие анурии, минимизирует процесс отложения гем-пигментных цилиндров в просвете канальцев. Маннитол акцептирует свободные радикалы в просвете канальца, что теоретически должно способствовать снижению уровня повреждения клеток канальцев (Zager R.A., 1992). Ориентировочно, на примере пациентов с рабдомиолизом, может быть рекомендована следующая схема инфузии маннитола. Начинают с применения тестовой дозы (60 мл 20% раствора), которую вводят внутривенно в течение 3–5 мин. Если после введения маннитола не отмечается увеличение объема диуреза, то от дальнейшего его применения отказываются. В том случае, если отмечается увеличение диуреза по крайней мере на 30–50 мл/ч, приступают к продолжительной инфузии маннитола вместе с физиологическим раствором (1–2 г/кг массы тела в день со скоростью 5 г/ч) (Sever M.S. et al., 2012). Маннитол противопоказан в случаях анурии, и к его применению прибегают только тогда, когда возможно осуществление мероприятий по контролю за состоянием пациента и лабораторными показателями (то есть исключительно в условиях стационара).

Лечение развернутой стадии ОПП при гемолизе и рабдомиолизе осуществляется по общим правилам (см. гл. 5).

4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром

Под острым тубулоинтерстициальным нефритическим синдромом (ОТИНС) следует понимать *развитие острого иммунного воспаления, первично локализующегося в интерстиции и морфологически представленного лимфоидными инфильтратами (Т-клетки, макрофаги, плазматические клетки), с последующим распространением (инвазией) воспаления на эпителиоциты канальцев нефрона (тубулит), клинически выражающееся ОПП с нарушением тубулярных функций.*

Начальный этап патогенеза (гл. 2) тубулоинтерстициального нефрита заключается в процессинге антигена в дендритных клетках интерстиция и эпителиоцитах проксимальных канальцев, которые в данном случае выступают в роли антигенпрезентирующих клеток (*рис. 4.12*).

В экспериментальных исследованиях было доказано, что роль эндогенных антигенов могут исполнять белок Тамма–Хорсфалла, мегалин щеточной каймы клеток проксимальных канальцев (Serafini-Cessi F. et al., 2003). Данный механизм вполне вероятен у человека в случаях идиопатического тубулоинтерстициального нефрита.

При аутоиммунном варианте тубулоинтерстициального нефрита, который достаточно часто можно наблюдать при мембранозной нефропатии, в качестве аутоантигена может быть гликопротеин тубулярной базальной мембраны. Среди экзогенных антигенов следует прежде всего упомянуть различные медикаменты, которые могут изначально исполнять роль гаптена и осаждаться в интерстиции или связываться с тубулярной мембраной, приобретая антигенные свойства. Они также могут становиться антигенами после процессинга в эпителиоцитах проксимальных канальцев. Примерно такие же механизмы функционируют в отношении инфекционных антигенов, что было подтверждено в исследованиях на биоптатах почки человека путем идентификации микробных антигенов или их ДНК в клетках проксимальных канальцев при остром тубулоинтерстициальном нефрите (Baksh F.K. et al., 2001; Hung C.C. et al., 2006; Chang J.F., 2011). После презентации антигена T-helper

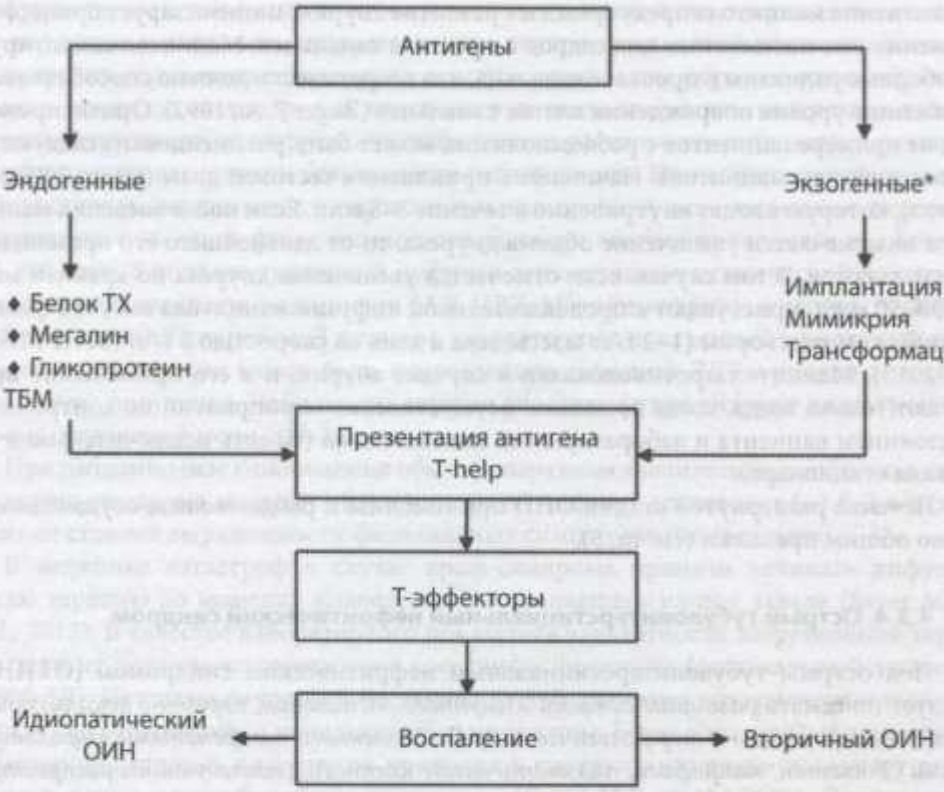


Рис. 4.12. Патогенез острого тубулоинтерстициального нефрита: * — экзогенные антигены: медикаменты, инфекционные агенты; ТХ — белок Тамма–Хорсфалла; ТБМ — тубулярная мембрана; Т — Т-лимфоциты

лимфоцитам последние активируются и за счет синтеза различных цитокинов стимулируют Т-эффекторные клетки, отвечающие за реакции гиперчувствительности и цитотоксичности (Praga M., Gonzales E., 2010). В результате в интерстициальной ткани почек формируются инфильтраты, состоящие из Т-лимфоцитов ($CD4^+$ Т-лимфоциты), макрофагов, эозинофилов, плазматических клеток. В ряде случаев могут образовываться мелкие гранулемы (саркоидоз, туберкулез). Важно отметить, что одновременно с воспалительной инфильтрацией начинают активизироваться процессы фиброзирования почечной паренхимы, которые можно отметить уже через 7 дней от начала воспалительной реакции. Причиной столь быстро развивающейся фибротической реакции является эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация эпителиоцитов проксимальных канальцев под действием фибротических цитокинов (TGF-β_1, тромбоцитарный фактор роста, эндотелин-1 и многие другие), продуцируемых макрофагами и Т-лимфоцитами. Клетки проксимальных канальцев трансдифференцируются в гладкомышечные фибробласты и начинают синтезировать коллагены, фибронектин, ламинин (Praga M., Gonzales E., 2010). При иммунофлюоресценции, как правило, не выявляется депозитов иммуноглобулинов в интерстиции, что лишний раз указывает на участие в патогенезе Т-клеточного звена иммунитета. Исключение составляют случаи аутоиммунного тубулоинтерстициального нефрита, при котором можно отметить линейные отложения IgG вдоль

тубулярной базальной мембраны. Таким образом, разные этиологические факторы обусловливают развитие единого иммунопатологического воспалительного процесса в почечном интерстиции и канальцах с последующим быстрым формированием фиброза. Отсюда следует важный клинический вывод о том, что на современном этапе развития нефрологии тубулоинтерстициальное воспаление приобретает нозологическую принадлежность только после установления причины (этиологии) воспалительной реакции (*табл. 4.40*).

Клинически ОТИНС проявляется сыпью аллергического характера (15–22%), лихорадкой (27–36%), эозинофилией (23–25%), у 10–11% пациентов присутствует триада симптомов (сыпь, лихорадка, эозинофилия). В тех случаях, когда причиной развития ОТИНС явились НПВП, все перечисленные выше симптомы оказываются менее выраженными, а иногда могут отсутствовать (Baker R.J. et al., 2004; Praga M., Gonzales E., 2010). ОПП протекает, как правило, в неолигурической форме. Отмечается увеличение концентрации креатинина, причем у 40% больных необходимо подключать ЗПТ с самого начала диагностики ОТИНС. В анализах мочи протеинурия не превышает 1 г/сут, снижен удельный вес (относительная плотность) мочи, $ФЭ_{Na} > 1\%$. В осадке мочи лейкоциты, эозинофилы, эритроциты и цилиндры. Наличие эритроцитурии объясняется разрывом интерстициальных капилляров вследствие воспаления с последующим проникновением эритроцитов через разрывы тубулярной базальной мембраны в мочевое пространство канальца. Снижение СКФ объясняется выраженным воспалительным отеком интерстиция (нефросаркой) со сдавлением канальцев и повышением внутри них давления. Нефробиопсия при ОТИНС — важный инструмент не только в диагностике, но и в оценке последующего лечения тубулоинтерстициального воспаления. Как уже упоминалось выше, при ОТИНС очень рано начинают активизироваться процессы фиброзирования почечной ткани.

Таблица 4.40

Этиологическая структура острого тубулоинтерстициального нефрита

Медикаменты (> 75%)		
Антибиотики	Ампициллин, цефалоспорины, ципрофлоксацин, клоксациллин, метициллин, пенициллин, рифампицин, сульфаниламиды, ванкомицин, НПВП	
Препараты других групп	Блокаторы протонной помпы, аллопуринол, ацикловир	
Инфекции (5–10%)		
Бактерии	*Brucella, Campylobacter, Escherichia coli, Legionella, Salmonella Yersenia, Mycobacteria tuberculosis* и др.	
Вирусы	Цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, хантавирус и др.	
Идиопатический (5–10%)		
Вызванный аутоантителами к антигенам тубулярной базальной мембраны, ТИНУ-синдром (синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита)	IgG4-ассоциированный ТИН	Гипокомплементарный ТИН
Ассоциированный с системными болезнями (10–15%)		
Саркоидоз	Синдром Съегрена	Системная красная волчанка

При констатации выраженного фиброза интерстиция назначение глюкокортикоидов противопоказано (Kodner C.M., Kudrimoti A., 2003).

Лечение ОТИНС заключается в своевременном назначении глюкокортикоидной терапии (до момента развития необратимого фиброза почечного интерстиция). Некоторые исследователи рекомендуют пульс-терапию метилпреднизолоном (250 мг внутривенно, 1 раз в день, 3 дня подряд) с последующим приемом преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела до получения эффекта с последующей медленной отменой в течение 4–6 мес. (Praga M., Gonzales E., 2010).

Литература

1. *Астапов Д.А., Железнев С.И., Семенова Е.И.* Развитие тяжелой гемолитической анемии после протезирования клапанов сердца механическими протезами // Кардиология. — 2013. — № 5. — С. 94–95.
2. *Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт.* Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. — 2010. — № 3. — С. 34–42.
3. *Жарский С.Л., Слободянюк О.Н., Слободянюк С.Н.* Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста // Клин. медицина. — 2013. — № 3. — С. 62–65.
4. *Маммаев С.Н., Каримова А.М.* Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18. — № 6. —С. 4–14.
5. *Терещенко С.Н.* (*руководитель группы*). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. — М., 2013.
6. *Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б.* Секреты нефрологии. — М.: Бином; Невский диалект, 2001. — 303 с.
7. *Angus D.C., van der Poll T.* Severe sepsis and septic shock // NEJM. — 2013. — Vol. 369. — № 9. — P. 840–851.
8. *Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — № 1. — P. 91–97.
9. *Arai S., Stotts N., Puntillo K.* Thirst in critically ill patients: from physiology to sensation // Am. J. Crit. Care. — 2013. — Vol. 22. — № 4. — P. 328–335.
10. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 164–176.
11. *Atkinson J.P., Waldmann T.A., Stein S.F. et al.* Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature // Medicine (Baltimore). — 1977. — Vol. 56. — № 3. — P. 225–239.
12. *Badr K.F.* Filtration function in glomerulonephritis // Kidney Int. — 2005. — Vol. 68. — № 4. — P. 1905–1919.
13. *Baker R.J., Pusey C.D.* The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — № 1. — P. 8–11.

14. *Baksh F.K., Finkelstein S.D., Swalsky P.A. et al.* Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38. — № 2. — P. 354–365.
15. *Balogh Z.J., Butcher N.E.* Compartment syndromes from head to toe // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38. — № 9. — p. 445051.
16. *Baraff L.J.* Capillary refill: is it a useful clinical sign? // Pediatrics. — 1993. — Vol. 92. — № 5. — P. 723–724.
17. *Bassi E., Park M., Azevedo L.C.* Therapeutic Strategies for High — Dose Vasopressor—Dependent Shock // Crit. Care Res. Pract. — 2013. — 654708.
18. *Beecher H.K., Simeone F.A.* The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital // Surgery. — 1947. — Vol. 22. — № 4. — P. 672–711.
19. *Beigel R., Cercek B., Luo H. et al.* Noninvasive evaluation of right atrial pressure // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2013. — Vol. 26. — № 9. — P. 1033–1042.
20. *Benarroch E.E.* Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder // Mayo Clin. Proc. — 2012. — Vol. 87. — № 12. — P. 1214–1225.
21. *Bosch X., Poch E., Grau J.M.* Rhabdomyolysis and acute kidney injury // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — № 1. — P. 62–72.
22. *Chang J.F., Peng Y.S., Tsai C.C. et al.* A possible rare cause of renal failure in streptococcal infection // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — № 1. — P. 368–371.
23. *Cheatham M.L., De Waele J.J., De Laet I. et al.* The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis // Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 37. — № 7. — P. 2187–2190.
24. *Chen Y.W., Chen H.H., Wang T.E. et al.* Difference between CKD-EPI and MDRD equations in calculating glomerular filtration rate in patients with cirrhosis // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — № 40. — P. 4532–4538.
25. *Chen Y.X., Chen N.* Pathogenesis of rapidly progressive glomerulonephritis: what do we learn? // Contrib. Nephrol. — 2013. — Vol. 181. — P. 207–215.
26. *Connolly C.M., Kramer G.C., Hahn R.G. et al.* Isoflurane but not mechanical ventilation promotes extravascular fluid accumulation during crystalloid volume loading // Anesthesiology. — 2003. — Vol. 98. — 3. — P. 670–681.
27. Constant J. Using internal jugular pulsations as a manometer for right atrial pressure measurements // Cardiology. — 2000. — Vol. 93. — № 1–2.— P. 26–30.
28. *Cosby R.L., Miller P.D., Schrier R.W.* Traumatic renal artery thrombosis // Am. J. Med. — 1986. — Vol. 81. — № 5. — P. 890–894.
29. *Dagher L., Moore K.* The hepatorenal syndrome // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 729–737.
30. *Davenport A., Ahmad J., Al-Khafaji A. et al.* Medical management of hepatorenal syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — Vol. 7. — P. 34–41.
31. *Davenport A.* Acute Kidney Injury // Oxford desk reference nephrology / Eds. J. Baratt, K. Harris, P. Tophan. — Oxford University Press, 2009. — P. 316–387.
32. *De Backer D., Biston P., Devriendt J. et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — № 9. — P. 779–789.
33. *Druey K.M., Greipp P.R.* Narrative review: the systemic capillary leak syndrome // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 153. — № 2. — P. 90–98.
34. *Eaton D., Bannister P., Mulley G.P. et al.* Axillary sweating in clinical assessment of dehydration in ill elderly patients // BMJ. — 1994. — Vol. 308. — № 6939. — P. 1271.

35. *Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V.* Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2007. — Vol. 3. — № 12. — P. 679–687.
36. *Fisher M.M.* Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse // Anaesth. Intensive Care. — 1986. — Vol. 14. — № 1. — P. 17–21.
37. *Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — № 1. — P. 61–67.
38. *Forrester J.S., Diamond G., Chatterjee K. et al.* Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts) // N. Engl. J. Med. — 1976. — Vol. 295. — № 25. — P. 1404.
39. *Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome // Clin. Auton. Res. — 2011. — Vol. 21. — № 2. — P. 69–72.
40. *Frock J., Bierman M., Hammeke M. et al.* Atheroembolic renal disease: experience with 22 patients // Nebr. Med. J. — 1994. — Vol. 79. — № 9. — P. 317–321.
41. *Fry A.C., Farrington K.* Management of acute renal failure // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — № 964. — P. 106–116.
42. *Giannakopoulos B., Krilis S.A.* The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368. — № 11. — P. 1033–1044.
43. *Ginsberg F., Parrillo J.E.* Fulminant myocarditis // Crit. Care Clin. — 2013. — Vol. 29. — № 3. — P. 465–483.
44. *Goueffic Y., Carbajal R., Burban M. et al.* Successful endovascular treatment of bilateral renal artery paradoxical embolus by a modified standard technique // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. — Vol. 21. — № 8. — P. 2315–2317.
45. *Gross C.R., Lindquist R.D., Woolley A.C. et al.* Clinical indicators of dehydration severity in elderly patients // J. Emerg. Med. — 1992. — Vol. 10. — № 3. — P. 267–274.
46. *Guillevin L.* Infections in vasculitis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2013. — Vol. 27. — № 1. — P. 19–31.
47. *Henriksen J.H., Møller S.* Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis // Scand. Cardiovasc. J. — 2009. — Vol. 43. — № 4. — P. 218–225.
48. *Holley A., Lukin W., Paratz J. et al.* Review article: Part one: Goal—directed resuscitation — which goals? Haemodynamic targets // Emerg. Med. Australas. — 2012. — Vol. 24. — № 1. — P. 14–22.
49. *Howie A.J., Lote C.J.* Interactions between renal tubules and interstitium // J. Clin. Pathol. — 10. — Vol. 49. — № 1996. — P. 783–786.
50. *Hu L.S., George J., Wang J.H.* Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — № 11. — P. 1707–1717.
51. *Hung C.C., Chang C.T., Chen K.H. et al.* Upregulation of chemokine CXCL1/KC by leptospiral membrane lipoprotein preparation in renal tubule epithelial cells // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — № 10. — P. 1814–1822.
52. *Ivanovic V., McKusick M.A., Johnson C.M. 3rd et al.* Renal artery stent placement: complications at a single tertiary care center // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2003. — Vol. 14. — № 2 pt 1. — P. 217–225.
53. *Jennette J.C.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63. — № 3. — P. 1164–1177.

54. *Jennette J.C., Falk R.J.* The pathology of vasculitis involving the kidney // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 24. — № 1. — P. 130–141.
55. *Johnson W., Nguyen M.L., Patel R. et al.* Hypertension crisis in the emergency department // Cardiol. Clin. — 2012. — Vol. 30. — № 4. — P. 533–543.
56. *Kahn M.J., Maley J.H., Lasker G.F. et al.* Updated role of nitric oxide in disorders of erythrocyte function // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. — 2013. — Vol. 13. — № 1. — P. 83–87.
57. *Kaissling B., Le Hir M.* The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects // Histochem. Cell. Biol. — 2008. — Vol. 130. — № 2. — P. 247–262.
58. *Kamga C., Krishnamurthy S., Shiva S.* Myoglobin and mitochondria: a relationship bound by oxygen and nitric oxide // Nitric. Oxide. — 2012. — Vol. 26. — № 4. — P. 251–258.
59. *Keltz E., Khan F.Y., Mann G.* Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors // Muscles. Ligaments. Tendons. J. — 2014. — Vol. 3. — № 4. — P. 303–312.
60. *Khalil P., Murty P., Palevsky P.M.* The patient with acute kidney injury // Prim. Care. — 2008. — Vol. 35. — № 2. — P. 239–264.
61. *Khan F.Y., Ibrahim W.* Rosuvastatin induced rhabdomyolysis in a low risk patient: a case report and review of the literature // Curr. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 4. — № 1. — P. 1–3.
62. *Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F.* Is clinical examination an accurate indicator of raised intra—abdominal pressure in critically injured patients? // Can. J. Surg. — 2000. — Vol. 43. — № 3. — P. 207–211.
63. *Klein T., Ramani G.V.* Assessment and management of cardiogenic shock in the emergency department // Cardiol. Clin. — 2012. — Vol. 30. — № 4. — P. 651–664.
64. *Kodner C.M., Kudrimoti A.* Diagnosis and management of acute interstitial nephritis // Am. Fam. Physician. — 2003. — Vol. 67. — № 12. — P. 2527–2534.
65. *Komolafe B., Dishmon D., Sultan W. et al.* Successful aspiration and rheolytic thrombectomy of a renal artery infarct and review of the current literature. // Can. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 28. — № 6. — P. 760.
66. *Koyner J.L., Murray P.T.* Mechanical ventilation and the kidney // Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — № 1. — P. 52–68.
67. *Labelle C.A., Kitchens C.S.* Disseminated intravascular coagulation: treat the cause, not the lab values // Cleve. Clin. J. Med. — 2005. — Vol. 72. — № 5. — P. 377–378.
68. *Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R.* Acute renal failure // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — № 9457. — P. 417–430.
69. *Landry D.W., Oliver J.A.* The pathogenesis of vasodilatory shock // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — № 8. — P. 588–595.
70. *Ledoux P.* Cardiorenal syndrome // Avenir. Med. — 1951. — Vol. 48. — № 8. — P. 149–153.
71. *Lewis T.* Remarks on early signs of cardiac failure of the congestive type // Br. Med. J. — 1930. — 3618. — Vol. 1. — P. 849—852.
72. *Licata A., Maida M., Bonaccorso A. et al.* Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study // World J. Hepatol. — 2013. — Vol. 5. — № 12. — P. 685–691.
73. *Lidar M., Lipschitz N., Langevitz P. et al.* The infectious etiology of vasculitis // Autoimmunity. — 2009. — Vol. 42. — № 5. — P. 432–438.

74. *Lie J.T.* Cholesterol atheromatous embolism. The great masquerader revisited // Pathol. Ann. — 1992. — Vol. 27. — № 2. — P. 17–50.
75. *Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al.* Results from the International Conference of Experts on Intra—abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions // Intensive. Care Med. — 2006. — Vol. 32. — № 11. — P. 1722–1732.
76. *Marenzi G., Cabiati A., Bertoli S.V. et al.* Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 111. — № 6. — P. 816–822.
77. *Maynard S.E., Thadhani R.* Pregnancy and the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — № 1. — P. 14–22.
78. *Mayo R.R., Swartz R.D.* Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100. — № 5. — P. 524–529.
79. *McGee S., Abernethy W.B. 3rd, Simel D.L.* The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — № 11. — P. 1022–1029.
80. *McKelvie R.S., Moe G.W., Ezekowitz J.A. et. al.* The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure // Can. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 29. — № 2. — P. 168–181.
81. *Melli G., Chaudhry V., Cornblath D.R.* Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients // Medicine (Baltimore). — 2005. — Vol. 84. — № 6. — P. 377–385.
82. *Nachman P., Glassock R.J.* Crescentic glomerulonephritis // Treatment of primary glomerulonephritis / Eds. C. Ponticelli, R.J. Glassock. — Oxford University Press, 2009. — P. 481.
83. *Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A. et al.* Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — № 1. — P. 23.
84. *Nath K.A., Croatt A.J., Haggard J.J. et al.* Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57. — № 6. — P. 2423–2433.
85. *Obrig T.G., Karpman D.* Shiga toxin pathogenesis: kidney complications and renal failure // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2012. — Vol. 357. — P. 105–136.
86. *Ondrus T., Kanovsky J., Novotny T. et al.* Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis // Exp. Clin. Cardiol. — 2013. — Vol. 18. — № 1. — P. 27–30.
87. *Perlmuter L.C., Sarda G., Casavant V. et al.* A review of the etiology, asssociated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension // Am. J. Ther. — 2013. — Vol. 20. — № 3. — P. 279–291.
88. *Pickard A., Karlen W., Ansermino J.M.* Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? // Anesth. Analg. — 2011. — Vol. 113. — № 1. — P. 120–123.
89. *Polito M.G., Kirsztajn G.M.* Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome // J. Bras. Nefrol. — 2010. — Vol. 32. — № 3. — P. 303–315.
90. *Pontremoli R., Rampoldi V., Morbidelli A. et al.* Acute renal failure due to acute bilateral renal artery thrombosis: successful surgical revascularization after prolonged anuria // Nephron. — 1990. — Vol. 56. — № 3. — P. 322–324.
91. *Praga M., González E.* Acute interstitial nephritis // Kidney Int. — 2010. — Vol. 77. — № 11. — P. 956–961.

92. *Prakash J., Vohra R., Wani I.A. et al.* Decreasing incidence of renal cortical necrosis in patients with acute renal failure in developing countries: a single-centre experience of 22 years from Eastern India // Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. — Vol. 22. — № 4. — P. 1213–1217.
93. *Pu J.J., Brodsky R.A.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside // Clin. Transl. Sci. — 2011. — Vol. 4. — № 3. — P. 219–224.
94. *Qian Q., Nath K.A., Wu Y. et al.* Hemolysis and acute kidney failure // Am. J. Kidney Dis. — 2010. — Vol. 56. — № 4. — P. 780–784.
95. *Rady M.Y.* Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9. — № 2. — P. 170–176.
96. *Rezk T., Henderson S.R., Lynch B. et al.* Scleroderma renal crisis // Br. J. Hosp. Med. (Lond). — 2013. — Vol. 74. — № 9. — P. 130–133.
97. *Rodrigues F.B., Bruetto R.G., Torres U.S. et al.* Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — № 7. — P. e69998.
98. *Ronco C., Haapio M., House A.A.* Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — № 19. — P. 1527–1539.
99. *Rother R.P., Bell L., Hillmen P.* The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — № 13. — P. 1653–1662.
100. *Roy A.K., McGorrian C., Treacy C. et al.* A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure // Cardiorenal. Med. — 2013. — Vol. 3. — № 1. — P. 26–37.
101. *Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al.* Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 439–447.
102. *Rysavá R., Zabka J., Peregrin J.H.* Acute renal failure due to bilateral renal artery thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13. — № 10. — P. 2645–2647.
103. *Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al.* Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1310–1318.
104. *Salvadori M., Bertoni E.* Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations // World J. Nephrol. — 2013. — Vol. 2. — № 3. — P. 56–76.
105. *Schaer D.J., Buehler P.W., Alayash A.I. et al.* Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins // Blood. — 2013. — Vol. 121. — № 8. — P. 1276–1284.
106. *Schrier R.W., Wang W., Poole B. et al.* Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — № 4. — P. 598.
107. *Schriger D.L., Baraff L.* Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature // Ann. Emerg. Med. — 1988. — Vol. 17. — № 9. — P. 932–935.
108. *Scolari F., Ravani P.* Atheroembolic renal disease // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — № 9726. — P. 1650–1660.
109. *Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D.* Tamm–Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 42. — № 4. — P. 658–676.
110. *Sever M.S., Vanholder R.* Recommendation for the management of crush victims in mass disasters // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — Vol 27. — Suppl. 1 — i1–67.

111. *Sever M.S., Vanholder R., Lameire N.* Management of crush-related injuries after disasters // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — № 10. — P. 1052–1063.
112. *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. — Vol. 112. — № 3. — P. 593–596.
113. *Sherman D.S., Fish D.N., Teitelbaum I.* Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 41. — № 2. — P. 269–278.
114. *Shirali A.C., Perazella M.A.* Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents // Adv. Chronic. Kidney Dis. — 2014. — Vol. 21. — № 1. — P. 56–63.
115. *Shlipak M.G., Massie B.M.* The clinical challenge of cardiorenal syndrome // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — № 12.— P. 15147.
116. *Siegal T., Seligsohn U., Aghai E. et al.* Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases // Thromb. Haemost. — 1978. — Vol. 39. — № 1. — P. 122–134.
117. *Simons F.E.* Anaphylaxis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — № 4. — P. 161–181.
118. *Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al.* Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9. — № 1. — P. 13–25.
119. *Sondeen J.L., Gonzaludo G.A., Loveday J.A. et al.* Renal responses to graded hemorrhage in conscious pig // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259. — № 1. — P. 119–125.
120. *Spinale J.M., Ruebner R.L., Kaplan B.S. et al.* Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome // Curr. Opin. Pediatr. — 2013. — Vol. 25. — № 2. — P. 203–208.
121. *Stawicki S.P., Rosenfeld J.C., Weger N. et al.* Spontaneous renal artery dissection: three cases and clinical algorithms // J. Hum. Hypertens. — 2006. — Vol. 20. — № 9. — P. 710–718.
122. *Stevenson L.W., Perloff J.K.* The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure // JAMA. — 1989. — Vol. 261. — № 6. — P. 884–888.
123. *Stone A.M., Stahl W.M.* Renal effects of hemorrhage in normal man // Ann. Surg. — 1970. — Vol. 172. — № 5. — P. 825–836.
124. *Tarzi R., Pusey C.* Vasculitis syndromes: RAVE about rituximab in ANCA vasculitis? // Nat. Rev. Nephrol. — 2013. — Vol. 9. — № 11. — P. 628–629.
125. *Tracz M.J., Alam J., Nath K.A.* Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18. — № 2. — P. 414–420.
126. *Tsai H.M.* The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura // Minerva Med. — 2007. — Vol. 98. — № 6. — P. 731–747.
127. *Vellenga E., Mulder N.H., Nieweg H.O. et al.* Endotoxin in paroxysmal nocturnal haemoglobulinuria (PNH) // Br. J. Haematol. — 1982. — Vol. 50. — № 1. — P. 174–175.
128. *Vincent J.L., Ince C., Bakker J.* Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — № 6. — P. 239.
129. *Vincent J.L., De Backer D.* Circulatory shock // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369. — № 18. — P. 1726–1734.
130. *Zager R.A.* Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90. — № 3. — P. 711–719.

Глава 5

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОПП

А.Ш. Румянцев

5.1. Профилактика ОПП

Общие мероприятия. В настоящее время мероприятия по профилактике подразделяют на две большие группы — социальные и медицинские (Li P.K. et al., 2013). К социальным мероприятиям относят государственные и общественные.

Врач любой специальности должен знать факторы риска ОПП. Наличие любого из них требует выполнения следующих мероприятий:

- исключение нефротоксичных и потенциально нефротоксичных препаратов;
- контроль суточного диуреза;
- обеспечение нормального волемического статуса;
- обеспечение функционального гемодинамического мониторинга;
- контроль концентрации креатинина плазмы крови и определение СКФ;
- проведение инсулинотерапии у больных в отделении интенсивной терапии для поддержания концентрации глюкозы крови в пределах 6,1–8,3 ммоль/л.

При величине СКФ менее 60 мл/мин следует отказаться от применения НПВП, особенно осторожно относиться к назначению препаратов, блокирующих РААС (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов $АТ_1$, ингибиторы ренина, антагонисты рецепторов альдостерона). В тех случаях, когда полностью отменить перечисленные препараты невозможно или риск их применения (особенно при комбинированной терапии) меньше, чем риск развития осложнений, необходимо использовать минимальные дозы и осуществлять контроль концентрации креатинина и калия сыворотки крови, а также СКФ в стационаре ежедневно в течение первой недели наблюдения, затем 2 раза в неделю. На амбулаторном этапе: не реже 1 раза в неделю (по крайней мере в течение первого месяца использования подобной схемы лечения), далее 2 раза в месяц. Одновременно необходимо четко проинструктировать

пациента о необходимости контроля за диурезом и внепочечными потерями жидкости, а также об адекватном приеме жидкости (300–500 мл сверх объема суточного диуреза).

Контроль волемии. Для контроля волемии используют мониторинг центрального венозного давления (ЦВД) или методики инвазивного контроля гемодинамики.

Целевым ЦВД при ОПП считают 8–12 мм водного столба. Величина ЦВД менее 5 см водного столба характерна для гиповолемического и перераспределительного шока, а более 14 см водного столба — для кардиогенного и обтурационного шока, а также для гиперволемии.

При любом темпе инфузионной терапии отек легких не возникает, если ЦВД не превышает 14 см водного столба. Поэтому данную величину принимают как верхнюю границу нормы ЦВД, допустимую при искусственной коррекции гемодинамики методами инфузионной терапии. Вместе с тем следует помнить, что чрезмерное использование кристаллоидных растворов может сопровождаться водной перегрузкой интерстициального пространства (в том числе интерстициальным отеком легких) без повышения ЦВД. С другой стороны, в силу перечисленных выше причин нередко наблюдаются ситуации, когда сердечный выброс и тканевая перфузия удовлетворительны лишь при цифрах ЦВД, превышающих нормальные значения.

С учетом высокой вероятности проведения сеансов гемодиализа при выборе точки для имплантации центрального венозного катетера вены выбирают в следующем порядке:

- в первую очередь — правая югулярная вена;
- во вторую очередь — бедренная вена;
- в третью очередь — левая югулярная вена;
- и лишь в последнюю — подключичная вена с доминантной стороны.

Коррекция гиповолемии. Среди нарушений волемического статуса, предрасполагающих к развитию ОПП, чаще всего встречается гиповолемия, для диагностики которой ни один из клинических или лабораторных признаков не является абсолютным. Поэтому при затруднении в оценке волемического статуса можно использовать следующий способ. Больному с предполагаемой гиповолемией вводят в течение 10 мин тест-дозу изотонического раствора хлорида натрия: 200 мл при ЦВД < 8 см вод. ст., или 100 мл при ЦВД 8–14 см вод. ст., или 50 мл при ЦВД > 14 см вод. ст. Далее действует правило «5–2 см вод. ст.»: если ЦВД возросло больше чем на 5 см вод. ст., инфузию прекращают, а если прибавка ЦВД меньше 2 см вод. ст. — продолжают из расчета еще 2000 мл физиологического раствора в обычном темпе под контролем ЦВД. Прибавка ЦВД между 2–5 см вод. ст. предполагает наблюдение в течение 10 мин, и если в течение последующих 10 мин ЦВД увеличится более чем на 2 см вод. ст., инфузию прекращают.

Под улучшением состояния пациента понимают следующую динамику симптомов:

- тенденция к нормализации АД;
- увеличение пульсового давления;
- уменьшение выраженности одышки;
- уменьшение частоты сердечных сокращений;
- потепление кожных покровов и порозовение их;
- диурез свыше 30 мл/ч (более 0,5 мл/кг в час).

Следует отметить, что среди множества исследований, посвященных проблеме профилактики ОПП, нам не встретилось ни одного РКИ, в котором, по вполне понятным причинам, изучалось бы введение жидкости против плацебо, за исключением контраст-индуцированной нефропатии. В настоящее время для восполнения внутрисосудистого объема возможно использовать раствор глюкозы, кристаллоиды либо коллоиды. Достижение нормоволемии способствует нормализации перфузии почек, что в свою очередь помогает предупредить дальнейшее их повреждение и потенциально облегчает восстановление после ОПП с минимизацией остаточных функциональных нарушений.

Средства, увеличивающие внутрисосудистый объем (экспандеры). Основными целями инфузионной терапии являются:

- обеспечение физиологической потребности организма в воде и ионах;
- устранение дефицита воды и ионов в организме;
- восполнение текущих патологических потерь.

Поэтому при определении инфузионной программы исходят из следующей формулы:

Объем = физиологическая потребность + патологические потери + дефицит.

Восполнение физиологических потерь обеспечивается солевыми растворами и 5% раствором глюкозы (1:1); потерь по дренажам, зонду, рвота — солевыми растворами и 5% раствором глюкозы (1:1); потерь с дыханием — только 5% раствором глюкозы. Если объем инфузии превышает 2400 мл/сут, не менее $^1/_3$ объема инфузии должны составить коллоидные препараты. При выборе раствора для инфузионной терапии следует в первую очередь ориентироваться на его распределение в жидкостных секторах организма (*табл. 5.1*).

Базисные инфузионные растворы глюкозы и электролитов. Базисные растворы используют для первичного восполнения ОЦК. К ним относят растворы сахаров, являющихся основными источниками свободной воды, и солевые растворы. Последние различаются по электролитному составу и осмолярности (см. табл. 5.2). Средняя скорость введения солевых растворов определяется конкретной клинической ситуацией, но обычно составляет 4–8 мл/кг/ч.

В качестве первой меры для восполнения потерь жидкости и электролитов традиционно используют изотонические растворы кристаллоидов (раствор Рингера или 0,9% раствор хлорида натрия). Длительность экспандерного действия невелика: период внутрисосудистой полужизни составляет около 20–30 мин. В отличие от коллоидов, уже через несколько минут кристаллоиды начинают равномерно распределяться между сосудистым руслом и интерстицием. Возникающая при этом гипергидратация интерстициального пространства служит основной причиной побочных эффектов при введении кристаллоидов.

Таблица 5.1

Распределение растворов по жидкостным секторам

Жидкостные сектора	Коллоиды	Солевые растворы	Раствор глюкозы
Внутрисосудистый	+	+	+
Интерстициальный	–	+	+
Внутриклеточный	–	–	+

Изотонический раствор хлорида натрия в расчете на 1 л содержит 154 ммоль натрия и 154 ммоль хлора, имеет pH 5,7 и осмолярность 308 мОсм/кг H_2O. Следовательно, он гипертоничен по отношению к плазме крови и имеет слабокислую реакцию, что следует учитывать, особенно при введении больших его объемов. Если пациент нуждается в быстром восстановлении внутрисосудистого объема, вводят стартовую дозу 500 мл в течение менее 15 мин. После устранения патологических потерь и дефицита жидкости для поддержания нормоволемии растворы вводят из расчета 30 мл/кг/сут. Для лиц пожилого возраста, страдающих СН III–IV ф. кл. или имеющих СКФ < 60 мл/мин, не следует превышать дозу 25 мл/кг/сут. Для пациентов с ожирением объемы рассчитывают на идеальную массу тела. Следует отметить, что при полном парентеральном питании объем изотонического раствора хлорида натрия рассчитывают (при условии отсутствия дизэлектролитемии) с учетом суточной потребности в натрии (1 ммоль/кг/сут) и хлоре (1 ммоль/кг/сут). Нужно помнить, что суточная потребность как в натрии, так и в хлоре в среднем составляет 70–100 ммоль. При необходимости введения больших объемов препарата возрастает риск развития дизэлектролитемии (гипернатриемия, гиперхлоремия) и гиперхлоремического ацидоза.

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. et al., 2012; Lobo D.N. et al., 2010).

Раствор глюкозы 5% — изотонический безэлектролитный раствор, 1 л которого содержит 950 мл свободной воды и 50 г глюкозы. Последняя метаболизируется с образованием H_2O и CO_2. При внутривенном введении 5% раствора глюкозы больной получает 3,4 ккал/г, или 170 ккал/л pH 3,0–5,5. Осмолярность 278 мОсм/кг H_2O. Скорость введения определяется конкретной ситуацией, в среднем 4–8 мл/кг/ч.

Раствор глюкозы 10% — гипертонический безэлектролитный раствор. Осмолярность — 555 мОсм/кг H_2O. При внутривенном введении 10% раствора глюкозы больной получает 6,8 ккал/г, или 340 ккал/л. Скорость введения определяется конкретной ситуацией, в среднем 2,5 мл/кг/ч.

Следует учитывать, что при быстром введении объемов более 500 мл существует опасность развития гиперволемии и гипонатриемии.

Растворы коллоидов. Коллоиды — это гетерогенная дисперсионная система, в которой частицы растворенного вещества обладают ультрамикроскопической (коллоидной) степенью дробления. Размер частиц дисперсной фазы составляет 1–100 нм.

Свежезамороженная плазма (СЗП) представляет собой смесь трех главных белков: альбумина, глобулина и фибриногена. Концентрация альбумина в плазме в 2 раза больше концентрации глобулина и в 15 раз больше концентрации фибриногена. Онкотическое давление более чем на 75% формирует альбумин. Оставшаяся часть онкотического давления плазмы определяется глобулиновой фракцией. Фибриноген играет в этом процессе незначительную роль.

Хотя вся плазма проходит тщательные скрининговые процедуры, имеется определенный риск передачи инфекции: например, гепатит С — 1 случай на 3300 переливаемых доз; гепатит В — 1 случай на 200 000; ВИЧ-инфекция — 1 случай на 225 000 доз (Seed C.R. et al., 2005). К несомненным достоинствам свежезамороже-

ной плазмы относят возможность ее хранения при температуре –30 °С в течение года и наличие в ней практически всех факторов системы гемостаза. Последнее обстоятельство делает ее незаменимой при лечении коагулопатий. С целью непосредственного восстановления ОЦК трансфузия СЗП не показана, так как ее волемическое действие уступает волемическому действию раствора альбумина и существенно ниже объемзамещающего эффекта коллоидных плазмозаменителей. Есть только одно показание для применения СЗП при гиповолемии: ОПП на фоне геморрагического шока, когда она необходима для восполнения факторов свертывания крови в дозе 5–10 мл/кг/сут.

Альбумин представляет собой фракционированный препарат плазмы человека. Это основной циркулирующий мелкодисперсный белок (до 60% всех белков крови). Его молекулярная масса 68 000–70 000 Да. Синтез и распад данного белка составляют около 13 г в сутки, жизненный цикл — около 14 суток. Основные функции альбумина:

- поддержание онкотического давления плазмы (1 г альбумина равноценен 18 мл жидкой плазмы);
- поддержание объема циркулирующей крови;
- обеспечение транспорта билирубина, желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов, ксенобиотиков, неорганических ионов;
- связывание токсических веществ.

Основное показание для применения альбумина при гиповолемии — его концентрация в крови менее 30 г/л.

При умеренной гипоальбуминемии (содержание в крови 20–30 г/л) общая суточная доза составляет 100–200 мл 5% или 10% раствора. При более значительных потерях белка (уровень альбумина < 20 г/л) и гиповолемии суточная доза может быть увеличена до 400–1000 мл. Альбумин вводят внутривенно капельно со скоростью от 5 мл/мин (для 5% раствора) до 1–2 мл/мин (для 20% раствора). Максимальное время введения — 3 ч. Перед использованием альбумин следует согреть до температуры тела, затем провести биологическую пробу. В пожилом возрасте необходимо избегать применения концентрированных (20%) растворов и быстрого введения растворов 5–10% альбумина, так как это может привести к объемной перегрузке сердечно-сосудистой системы.

Расчет необходимой дозы альбумина должен производиться исходя из того, что 100 мл 10% альбумина повышает уровень общего белка на 4–5 г/л. Отсутствие подобного эффекта может быть связано с потерями белка (массивная протеинурия, диарея, рвота, гиперкатаболизм) или высокой сосудистой проницаемостью (более быстрое перемещение белков в интерстициальный сектор). Следует учитывать, что хотя транскапиллярная проницаемость для альбумина составляет 5% в течение первого часа, однако при тяжелом шоке и у больных с сепсисом она может увеличиваться до 15–20%

Декстраны. Декстран является полимером глюкозы и продуцируется бактериями *Leuconostoc Mesenteroides* при выращивании на среде, содержащей сахарозу. Для растворов декстранов существует зависимость преимущественного лечебного действия от молекулярной массы: растворы со средней молекулярной массой нормализуют главным образом ОЦП, а декстраны с низкой молекулярной массой улучшают микроциркуляцию. При внутривенном введении декстраны со средней молекуляр-

ной массой достаточно быстро повышают АД и стойко его поддерживают, так как могут циркулировать в кровеносном русле до 3–4 суток. Следует учитывать, что половина введенной дозы препарата выделяется в первые сутки преимущественно с мочой. Такая длительная циркуляция в крови по сравнению с солевыми растворами объясняется тем, что, обладая относительно большой молекулярной массой, среднемолекулярные декстраны не приникают через сосудистые мембраны. За счет высокого осмотического давления (в 2,5 раза выше, чем у белков плазмы) они способствуют перемещению жидкости из интерстиция во внутрисосудистое русло, поэтому ОЦК возрастает больше чем объем введенного препарата.

Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) представляют собой последнее поколение коллоидных препаратов. Растворы ГЭК являются полидисперсными, то есть состоящими из молекул различного размера. После попадания в кровоток молекулы ГЭК, которые проникают через базальную мембрану клубочка (45 000–60 000 Да), быстро элиминируются из организма. Более крупные молекулы подвергаются ферментативному расщеплению под действием α-амилазы. Плазменная α-амилаза является эндоамилазой, то есть расщепление молекулы крахмала происходит под действием этого фермента не с концов молекулы, а с середины цепи полимера. Фрагменты меньшего размера, образовавшиеся вследствие расщепления, выводятся через базальную мембрану. Незначительная часть ГЭК временно депонируется в интерстициальных тканях, а в дальнейшем также элиминируется почками.

Действие коллоидных объемзамещающих растворов на функцию почек двояко. С одной стороны, устранение гиповолемии улучшает условия для клубочковой фильтрации, с другой — с их применением связывают тяжелое поражение структур нефрона вплоть до некроза. Возможный механизм нарушения функции почек при использовании коллоидов заключается в повышении онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствует полноценной клубочковой фильтрации (Jacob L. et al., 2007).

Мнения по поводу использования ГЭК при ОПП противоречивы. В двух метаанализах (Perel P., Roberts I., 2012; Perel P. et al., 2013) были проанализированы результаты применения коллоидов с 1946 по 2012 год. Показано, что смертность от ОПП при применении альбумина и кристаллоидов достоверно не различалась. При сравнении ГЭК и кристаллоидов первая группа препаратов ассоциировалась с тенденцией к увеличению смертности. При использовании препаратов желатины смертность не отличалась от таковой при использовании кристаллоидов. Применение декстранов сопровождалось увеличением смертности на 24% по сравнению с кристаллоидами. Был сделан вывод о том, что поскольку кристаллоиды дешевле и их применение не влияет на смертность, то их использование при ОПП является предпочтительным.

Следует учесть, что результаты исследований, в которых изучали свойства «старых» ГЭК с высоким молекулярным весом и высокой степенью замещения, не могут быть применены к растворам ГЭК последнего поколения. В частности, тетракрахмалы оказывают наименьшее влияние на функцию почек. Некоторые авторы считают, что применение ГЭК 130/0,4 можно считать безопасным (Martin C. et al., 2013)

В связи с этим был проведен метаанализ использования ГЭК последнего поколения у пациентов с сепсисом (Haase N. et al., 2013). Более чем у 3500 пациентов применяли ГЭК 130/0,38–0,45 в сравнении с кристаллоидами и альбумином. Альбумин и ГЭК не увеличивали риск смерти по сравнению с кристаллоидами. Однако в группе

ГЭК возрастал риск развития ОПП и увеличивалась частота использования ЗПТ. В связи с этим в последних рекомендациях KDIGO в качестве начального этапа увеличения внутрисосудистого объема советуют использовать кристаллоиды (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012).

Учитывая опасения по поводу применения коллоидов при ОПП, высказанные выше, следует отметить, что при инфузии в дозе, не превышающей 500 мл/сут, побочных эффектов, как правило, не наблюдается.

Желатин. Полипептид, получаемый из коллагена крупного рогатого скота. Средняя молекулярная масса растворов желатина — 35 000 Д, концентрация — 3–5,5%. Краткосрочность экспандерного действия (для 3,5% раствора — не более 70%, к исходному объему плазма возвращается в течение 1–2 ч) ограничивает область применения желатина. Дополнительным фактором, ограничивающим использование природного коллагена, является эпидемия спонгиоформной энцефалопатии крупного рогатого скота (так называемого коровьего бешенства). В последних метаанализах не было выявлено преимуществ использования желатина по сравнению с кристаллоидами при ОПП (Saw M.M. et al., 2012; Thomas-Rueddel D.O. et al., 2012). Учитывая эти обстоятельства, целесообразность применение препаратов желатина при ОПП представляется сомнительным.

В *табл. 5.2* суммированы основные преимущества и недостатки коллоидов и кристаллоидов.

Таким образом, нормализация внутрисосудистого объема при гиповолемии — достаточно сложная задача. Полагаем, что в качестве ориентира может быть полезен следующий алгоритм.

1. Доказать наличие гиповолемии: ЦВД < 5 см вод. ст.
2. Ввести пробную дозу изотонического раствора хлорида натрия: 500 мл в течение 10 мин. При увеличении ЦВД больше чем на 5 см вод. ст. инфузию следует прекратить.
3. Оценить величину дефицита жидкости и патологических потерь жидкости в соответствии с принципами, изложенными выше.
4. Коллоиды (ГЭК 130/0,4) использовать только на этапе устранения нестабильности центральной гемодинамики и/или дефицита жидкости. Максимальная доза коллоидов не должна превышать 10 мл/кг массы тела в сутки.

Таблица 5.2

Преимущества и недостатки коллоидов и кристаллоидов

Препарат	Преимущества	Недостатки
Коллоиды	Меньший объем инфузий Длительное увеличение ОЦП Меньшие периферические отеки Более высокая системная доставка кислорода	Большая стоимость Коагулопатия Снижение концентрации ионизированного кальция (альбумин) Осмотический диурез
Кристаллоиды	Меньшая стоимость Большой диурез Замещение секвестрированной интерстициальной жидкости	Временное улучшение гемодинамики Периферические отеки Отек легких Гиперхлоремический и дилюционный ацидоз

5. При систолическом АД ниже 90 мм рт. ст. проводить комбинированную инфузионную терапию: соотношение кристаллоиды/коллоиды оставлять 1/1, а скорость введения должна быть не менее 6 мл/мин.
6. После стабилизации АД определить суточную физиологическую потребность в жидкости для данного пациента из расчета 30 мл/кг для больных в возрасте до 65 лет, 25 мл/кг массы тела для больных в возрасте 65–75 лет, 20 мл/кг массы тела для больных в возрасте старше 75 лет идеальной массы тела.
7. Если после стабилизации центральной гемодинамики объем предполагаемой инфузионной программы превышает 2500 мл/сут, сочетать растворы кристаллоидов и коллоидов как 3/1. Скорость введения кристаллоидов — 2–5 мл/мин, коллоидов — 1–3 мл/мин.

Программа компенсации кровопотери. Наиболее тяжелым вариантом гиповолемического шока является геморрагический шок, развивающийся, как правило, в течение короткого промежутка времени. Основные теоретические положения компонентной терапии кровопотери основаны на величине последней (или дефиците ОЦК).

1. Кровопотеря до 10% ОЦК

Полное замещение объема осуществляется кристаллоидами, количество которых рассчитывается в соотношении 3:1 к величине предполагаемой кровопотери. Если введение больших количеств жидкости нежелательно, дефицит объема может быть восполнен изоволемическим раствором ГЭК 130/0,4 либо сочетанием гипертонического раствора хлорида натрия (2,5% хлорид натрия 5–8 мл/кг) с 5% раствором глюкозы. Объем кристаллоидов должен превышать величину кровопотери в 1,5–2 раза.

2. Дефицит ОЦК до 20%

Кровопотеря восполняется комбинацией коллоидов (ГЭК 130/0,4 из расчета 6–8 мл/кг массы тела) и кристаллоидов (из расчета до 8 мл/кг массы тела) в соотношении 1:1 либо комбинацией коллоидов (ГЭК130/0,4 4–6 мл/кг), гипертонических кристаллоидов (2,5% хлорид натрия — 5–8 мл/кг) и изотонических растворов кристаллоидов (до 20 мл/кг массы тела).

3. Дефицит ОЦК от 20 до 40%

Необходимо начать с введения свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. Применение гипертонических солевых растворов (5 мл/кг массы тела) в сочетании с ГЭК 130/0,4 (8–10 мл/кг массы тела) и кристаллоидами (20 мл/кг массы тела) позволяет уменьшить необходимый объем эритроцитарной массы до 15%.

4. Дефицит ОЦК свыше 40%

Общий объем инфузионной терапии должен в 2–2,5 раза превышать количество потерянной крови. При этом целесообразно соблюдать следующие соотношения препаратов: 35–40% эритроцитарной массы (отмытые эритроциты) и свежезамороженной плазмы, 30% коллоидов (ГЭК 130/0,4) и 30% кристаллоидов.

Диуретики. Применение диуретиков при ОПП связано с тем, что теоретически они могут способствовать переводу олигурической формы ОПП в неолигурическую. Ранее было показано, что неолигурическая ОПП в ряде случаев прогностически более благоприятна по сравнению с олигурической (Venkataraman R., Kellum J.A., 2007). При ОПП применяют в основном осмотические и петлевые диуретики.

Таблица 5.3

Основные фармакологические особенности петлевых и осмотических диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Элиминация, %	Длительность действия, ч
Фуросемид	10–90	1,5–2	Почки — 60 Печень — 40	6–8
Торасемид	80–100	3–4	Почки — 20 Печень — 80	12–16
Маннитол	100	1,5–2,0	Почки — 100	3–4

В *табл. 5.3* приведены основные фармакологические особенности петлевых и осмотических диуретиков.

Маннитол. В России из осмотических диуретиков обычно используют маннитол. Осмоляльность 20%-го раствора маннитола равна 1039 мОсм/кг. Маннитол метаболически инертен. При внутривенном введении повышает осмотическое давление в плазме крови, что приводит к притоку жидкости из тканей в сосудистое русло и увеличению ОЦК и сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации. В результате снижается реабсорбция натрия и воды в дистальной части нефрона. Внутривенная инфузия препарата в дозе 1 г/кг массы тела приводит к быстрому уменьшению содержания воды во внутриклеточном пространстве в среднем на 0,9 л на фоне глобального повышения осмоляльности на 10 мОсм/кг.

Ранее в экспериментальных работах было показано, что введение маннитола до развития ОПП ишемического или нефротоксического генеза способствовало снижению риска развития ОПП. Это связывали с воздействием маннитола не только на проксимальные канальцы и петлю Генле, но и на центральную гемодинамику. Так, маннитол повышал осмотическое давление плазмы, способствовал переходу жидкости из тканей в сосудистое русло, за счет чего увеличивал ОЦК и снижал вязкость крови. Кроме того, он повышал осмотическое давление в канальцах, что способствовало увеличению объема и скорости тока мочи. Последнее обстоятельство может способствовать снижению обструкции канальцев слущенным эпителием. Кроме того, маннитол потенцировал снижение тоничности мозгового вещества почки, снижение синтеза ренина и проявлял свойства антиоксиданта при реперфузии почки. В конечном счете все перечисленные эффекты способствовали увеличению эффективного почечного кровотока и препятствовали повышению внутриканальцевого давления, что приводило к увеличению скорости клубочковой фильтрации. Но в клинических исследованиях профилактическая и лечебная польза маннитола при ОПП не была доказана.

Петлевые диуретики. Среди петлевых диуретиков в разных странах мира чаще всего используют фуросемид.

Фуросемид — это слабая органическая кислота, преимущественно выводится почками (85%), где примерно половина препарата метаболизируется, а оставшаяся часть активно секретируется в неизмененном виде в проксимальных канальцах.

Концентрация фуросемида в моче может снижаться в присутствии других органических кислот, которые конкурируют с транспортером органических кислот (мочевая кислота и такие препараты, как пробенецид, бензилпенициллин, цефало-

спорины, ципрофлоксацин, буметанид и активные метаболиты ингибитора нейраминидаз осельтамивира, противовирусный препарат тамифлю) в проксимальных канальцах. Время доставки фуросемида к его месту действия может зависеть от сердечного выброса, почечного кровотока и способа введения препарата. Инфузия фуросемида при стимуляции диуреза обычно более эффективна, чем болюсы. Количество фуросемида, секретируемое в мочу при инфузии или болюсном введении, одинаково, а механизм более эффективного действия препарата при инфузии связан с более длительным ингибированием Na-K-2Cl-котранспортера. В классической работе D.C. Brater (1998) рекомендуется введение фуросемида в зависимости от величины СКФ: при СКФ > 75 мл/мин не более 10 мг/ч. При более низких значениях СКФ целесообразно введение сначала пробной дозы с последующим ее увеличением (при необходимости): при СКФ 25–75 мл/мин в дозе 10 мг/ч, в случае отсутствия эффекта — не более 20 мг/ч, при СКФ < 25 мл/мин в дозе 20 мг/ч, в случае отсутствия эффекта — не более 40 мг/ч. Общепринятой точки зрения на величину общей дозы фуросемида не существует; имеются данные о широком диапазоне доз — от 80 мг/сут до 3 г/сут.

В ряде случаев эффективность фуросемида снижается, что следует учитывать при оценке его действия. Так, динамика фармакодинамического ответа на фуросемид может снижаться при активации РААС при дегидратации, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за счет блокады синтеза простациклина и сопутствующей застойной сердечной недостаточности.

Показано, что до 50% введенного фуросемида может связываться с глюкуроновой кислотой в надпочечниках, почках легких, печени, селезенке за счет имеющегося в тканях этих органов фермента β-глюкуронидазы, которая катализирует гидролиз β-глюкуронидов на свободную глюкуроновую кислоту и соответствующий агликон. В частности, с этим связывают снижение его эффективности при заболеваниях перечисленных органов.

У пациентов с ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. Кроме того, диуретический эффект имеет обратно пропорциональное отношение с тяжестью ОПП.

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 (Ho K.M. et al., 2010). Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 его следует использовать только при наличии гиперволемии (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012).

Торасемид. Механизм действия торасемида аналогичен фуросемиду, в связи с чем его также относят к петлевым диуретикам. Метаболизм торасемида на 75–80% происходит в печени с образованием активных метаболитов, а на 20% — в почках. Период полувыведения метаболитов от периода полувыведения основного препарата существенно не отличается. Несмотря на общность механизма действия, торасемид обладает лучшей биодоступностью и большей длительностью действия по сравнению с фуросемидом.

Торасемид увеличивает сердечный выброс, снижает давление в легочной артерии, способствует уменьшению функционального класса сердечной недостаточности. Однако у больных без сердечной недостаточности, но при ХБП 2–3-й стадии его эффективность в плане диуретического и натрийуретического эффекта практически не отличается от фуросемида. В то же время дозозависимый эффект торасемида при ОПП выше, чем у фуросемида. Таким образом, применение торасемида предпочтительнее у больных с ОПП при наличии гиперволемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Следует отметить несколько особенностей, с которыми можно столкнуться при применении петлевых диуретиков. Так, они часто могут увеличивать диурез без адекватного увеличения клиренса креатинина и улучшения функции почек. Временное увеличение диуреза после назначения фуросемида может создать ложное впечатление о ликвидации проблемы и диагноз ОПП не будет поставлен вообще.

При низкой концентрации натрия в моче у пациентов с олигурией необходимо дифференцировать гиповолемию от нормоволемии. Анализ натрия в моче неинформативен, если назначался фуросемид. У здоровых людей концентрация натрия в моче после назначения фуросемида колеблется в пределах 60–70 ммоль/л, что примерно равно концентрации натрия в 0,45% растворе натрия хлорида. Другие маркеры ОПП (например, ретинолсвязывающий белок) также могут быть подвержены влиянию фуросемида, и их концентрация в моче должна быть интерпретирована как отношение к концентрации креатинина в моче.

При повторном назначении больших доз фуросемида (более 1000 мг/сут) с целью увеличения диуреза у больных с тяжелой ОПП возрастает риск ототоксичности, так как клиренс фуросемида в данной ситуации значительно снижен.

Следует помнить о том, что фуросемид приводит к ацидурии. В кислой моче увеличивается преципитация мочевого гликопротеина (уромодулин или белок Тамма–Хорсфалла) с миоглобином, а также развивается вазоконстрикция, вызываемая метгемоглобином. Ацидурия способствует отложению в канальцах метгемоглобина у пациентов с острым внутрисосудистым гемолизом. В связи с этим в настоящее время рекомендуется использовать натрия бикарбонат для профилактики ОПП пациентам после кардиохирургических вмешательств. Возможно, что гемолиз, возникающий в процессе искусственного кровообращения, вносит свой вклад в развитие ОПП после кардиохирургических вмешательств, и назначение фуросемида таким больным может оказаться опасным. Необходимо проводить мониторинг pH мочи и ее коррекцию бикарбонатом натрия при назначении фуросемида больным с рабдомиолизом или гемолизом. Ацидурия рассматривается также как причина образования свободных радикалов при введении радиоконтрастных веществ, поэтому введение бикарбоната натрия или ацетазоламина может предотвратить возникновение контрастной нефропатии.

Применение петлевых диуретиков с целью снижения необходимости в ЗПТ и смертности само по себе может быть неэффективным, однако эти препараты выполняют важную роль в некоторых конкретных клинических ситуациях. Во-первых, ОПП часто связано с сердечно-сосудистой недостаточностью и острым повреждением легких как составляющих полиорганной недостаточности. Смертность пациентов с такой патологией крайне высока. Использование фуросемида как часть протокола консервативного лечения способствует уменьшению количество жид-

кости в легких и длительности механической вентиляции. В исследовании ARDS Network риск развития ОПП снижался при использовании безопасной стратегии вентиляции легких (Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, 2000). Под безопасной стратегией ИВЛ понимают соблюдение следующих основных критериев (Dellinger R.P. et al., 2008):

- пиковое давление в дыхательных путях не более 35 см H_2O ($Pplat \leq 30$ смH_2O) (grade 1c);
- дыхательный объем 6 мл/кг дмт (grade 1b);
- частота дыхания и МОД — поддержание $PaCO_2$ на уровне 30–40 мм рт. ст. (допустимая гиперкапния, grade 1c);
- peep = 5,0 см H_2O, grade 1c);
- фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) — минимально необходимая для поддержания $SaO_2 \geq 90\%$.

Плохой газообмен — один из важных барьеров использования безопасной стратегии ИВЛ. Перегрузка объемом может еще больше ухудшить газообмен. Назначение петлевых диуретиков, с одной стороны, облегчает ИВЛ за счет уменьшения объема жидкости в легких и снижает риск развития ОПП у гемодинамически стабильных пациентов. С другой, как ясно из фармакологических особенностей фуросемида, диуретический эффект последнего зависит от внутрипочечного кровотока, а также функции проксимальных канальцев и петли Генле, которые снижены при ОПП.

Петлевые диуретики способны увеличивать выведение с мочой воды, натрия, калия, кислот и кальция у фуросемид-чувствительных пациентов. В таком случае они полезны для лечения гиперкалиемии, ацидоза и гиперволемии при нетяжелом ОПП. Кроме того, данная группа препаратов может быть использована для коррекции гиперхлоремического ацидоза после инфузии больших доз физиологического раствора натрия хлорида при условии, что пациент адекватно или чрезмерно гидратирован.

Фуросемид, в частности, рассматривается как эффективное средство у определенной категории больных с риском возникновении ОПП. Например, он может снижать давление в воротной вене и увеличивать СКФ у пациентов с портальной гипертензией и асцитом, возможно, за счет подавления активности РААС.

Подводя итого вышесказанного, следует обратить внимание на следующее:

1. Для профилактики ОПП диуретики бесполезны.
2. Показанием для применения диуретиков при ОПП является только наличие олиго-/анурии при отсутствии признаков гиповолемии.
3. Основным диуретиком, который можно применять при олиго-/анурической форме ОПП с гиперволемией, является фуросемид.
4. Безопасный способ применения фуросемида — инфузия в дозе 5–10 мг/кг массы тела. В случае отсутствия диуретического эффекта следует решать вопрос о начале ЗПТ (см. ниже).
5. Для профилактики гипокальциемии при использовании фуросемида следует ежедневно контролировать уровень ионизированного кальция, а при снижении последнего проводить корррекцию.
6. У больных с признаками гипергидратации при наличии СН III–IV ф. кл. и/или патологии печени при диурезе более 500 мл/сут предпочтительнее исполь-

зовать торасемид (не пролонгированную форму!) в дозе 5–10 мг/сут. Для профилактики гиперкалиемии при суточном диурезе менее 1 л необходим ежедневный контроль уровня калия.

Несиритид представляет собой стерильный, очищенный рекомбинантный препарат человеческого натрийуретического пептида B-типа (BNP). Он продуцируется *Escherichia coli* при использовании рекомбинантной ДНК-технологии и имеет такую же последовательность (32 аминокислоты), как и эндогенный мозговой натрийуретический пептид, секретируемый кардиомиоцитами желудочков сердца. Средний период полувыведения несиритида у больных с СН составляет около 18 минут. При стабильном режиме инфузии препарата в дозировке 0,01–0,03 мкг/кг/мин плазменные уровни эндогенного мозгового натрийуретического пептида повышаются примерно в 3–6 раз от исходных значений.

Элиминация человеческого мозгового натрийуретического пептида из кровотока происходит с помощью трех независимых механизмов, находящихся в следующем порядке убывания по значимости:

- связывание с рецепторами натрийуретического пептида (рецепторы С) на поверхности клеток с последующей клеточной интернализацией и лизосомальным протеолизом;
- протеолитический распад под влиянием нейтральных эндопептидаз, расположенных в клетках почечных канальцев и клетках сосудов;
- почечный клиренс несиритида.

Последний пропорционален массе тела и поддерживает скорректированную по весу дозировку препарата. Клиренс существенно не зависит от возраста, пола, расы, исходной эндогенной концентрации мозгового натрийуретического пептида, степени тяжести СН или сопутствующей терапии иАПФ. Хотя элиминация несиритида частично осуществляется почками, клинические данные не подтверждают необходимость коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью.

Теоретически применение несиритида при ОПП выглядит логичным, так как он:

1) первично повышает экскрецию натрия (до 90 раз) и хлора (до 50 раз) в связи с подавлением их реабсорбции в канальцах;
2) вторично оказывает выраженное диуретическое действие за счет увеличения клубочковой фильтрации и подавления реабсорбции воды;
3) подавляет секрецию ренина, эффекты ангиотензина II и альдостерона, то есть гормон является полным антагонистом РААС.

BNP синтезируется кардиомиоцитами. Основным физиологическим стимулом секреции является повышение давления в камерах сердца при увеличении ОЦК или дисфункции левого желудочка. Гормон проявляет антагонизм по отношению к РААС. Реализация эффектов BNP осуществляется посредством трех типов специфических рецепторов, обнаруженных в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. Рецепторы А и В типа осуществляют сигнальные функции, рецепторы С типа регулируют концентрацию гормона в крови. В клубочках несиритид способствует расширению приносящей артериолы и одновременному сужению выносящей артериолы, что приводит к увеличению СКФ.

BNP подавляет секрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате. Экскреция натрия усиливается за счет прямого действия несиритида на проксимальные канальцы нефрона и непрямого ингибирования синтеза и секреции альдостерона (за счет

снижения стимулирующего влияние ангиотензина II на высвобождение альдостерона). Наконец несиритид ингибирует секрецию АДГ в задней доле гипофиза.

На плазматической мембране клеток-мишеней присутствует рецептор к BNP. Его связывающий участок находится в экстрацеллюлярном пространстве. Внутриклеточный участок BNP-рецептора в неактивной форме сильно фосфорилирован. Как только BNP присоединяется к экстрацеллюлярному участку рецептора, происходит активация гуанилатциклазы, которая катализирует образование цГМФ. В надпочечниках цГМФ ингибирует синтез альдостерона и его секрецию в кровь. В клетках-мишенях почек и сосудов активация цГМФ ведет к фосфорилированию внутриклеточных белков, которые опосредуют биологические эффекты гормона в этих тканях.

Ряд исследователей положительно оценивают профилактическое применение несиритида у больных перед кардиохирургическими операциями (Mentzer R.M. et al., 2007; Mitaka C. et al., 2008): в группе пациентов, получавших несиритид концентрация сывороточного креатинина была ниже, а уровень СКФ — выше.

Однако имеются публикации, авторы которых высказывают опасения в плане применения несиритида, в частности, у больных с острой декомпенсацией сердечной деятельности (Topol E.J., 2005; Sackner-Bernstein J.D. et al., 2005).

Таким образом, решение вопроса об использовании несиритида для профилактики и лечения ОПП пока остается открытым. В рекомендациях KDIGO отмечено, что существует возможность, что несиритид может быть эффективным, если назначать его длительно в более низкой дозе (0,01–0,05 мг/кг/мин) у больных групп риска или при I стадии ОПП. Для принятия окончательного решения необходимы дополнительные исследования.

Теофиллин. В течение длительного времени блокада фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ, расценивалась как основной и единственный механизм действия теофиллина. Теофиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ), то есть всех ее пяти типов, в том числе аденилоой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип). Ингибирование ФДЭ III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах, внутриклеточному перераспределению ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями. Накопление в клетках цАМФ тормозит соединение миозина с актином, что уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры и, соответственно, сопровождается вазодилатацией. Кроме того, цАМФ ингибирует симпорт Na^+-HCO_3^- в базальной мембране эпителиальных клеток проксимального канальца, благодаря чему снижается реабсорбция натрия (на 3–5%), а соответственно и воды. Однако значимое ингибирование фосфодиэстеразы наблюдается только при очень высокой концентрации теофиллина в плазме крови (около 100 мкг/мл). При терапевтических концентрациях теофиллина (5–10 мкг/мл) общая активность фосфодиэстеразы подавляется не более чем на 20%.

Поэтому в настоящее время более важным считается, что теофиллин блокирует A_1-аденозиновые рецепторы, расположенные на клеточных мембранах гладкомышечных клеток, чем препятствует реализации констрикторного влияния аденозина. Это воздействие усиливается за счет способности теофиллина угнетать транспорт в клетку ионов кальция через «медленные» кальцевые каналы клеточных мембран. Перечисленные эффекты преобладают над усилением синтеза и высвобождения эндогенных катехоламинов под влиянием теофиллина в коре надпочечников.

Теофиллин улучшает микроциркуляцию в почках не только за счет вазодилатации, но и за счет улучшения реологических свойств крови: тормозит агрегацию тромбоцитов вследствие угнетения фактора активации тромбоцитов и простагландина $F_{2\alpha}$.

Учитывая увеличение концентрации аденозина в сыворотке крови и моче после введения рентгенконтрастных препаратов, представлялось логичным использование теофиллина в первую очередь при контраст-индуцированном ОПП. Вопрос о профилактическом действии теофиллина при рентгенконтрастных процедурах рассмотрен в соответствующей главе. Здесь только кратко упомянем о том, что профилактическая эффективность теофиллина невелика и проявляется только при использовании изоосмолярных неионных рентгенконтрастных препаратов и на фоне предварительного введения физиологического раствора.

Допамин — естественный предшественник норадреналина и адреналина. Допамин обладает несколькими дозозависимыми фармакологическими эффектами. В дозе менее 5 мкг/кг/мин («почечные дозы») преобладающий эффект допамина — стимуляция допаминергических DA_1- и DA_2-рецепторов мезентериальных, почечных и коронарных сосудов, что приводит к вазодилатации. Инфузия низких доз допамина в эксперименте вызывает повышение СКФ, почечного кровотока и выделения натрия.

В дозах более 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует также α- и β-адренорецепторы. Влияние на адренорецепторы связано со способностью допамина высвобождать норадреналин из гранулярных (пресинаптических) депо, то есть оказывать непрямое адреномиметическое действие.

Допамин менее значимо повышает частоту сердечных сокращений, ОПСС и систолическое АД по сравнению с адреналином и норадреналином, ингибирует синтез альдостерона, способствует увеличению сократительной способности миокарда. И хотя потребность миокарда в кислороде повышается, благодаря увеличению коронарного кровотока обеспечивается адекватная потребностям миокарда доставка кислорода к сердечной мышце.

У многих врачей сохраняется иллюзия того, что для профилактики ОПП могут быть использованы «почечные» дозы допамина (не более 3 мкг/кг/мин). Это впечатление основано на теоретическом механизме действия препарата, а также на том, что у практически здоровых людей низкие дозы допамина вызывают увеличение внутрипочечного кровотока, СКФ и натрийуреза. Большинство исследований, посвященных профилактическому использованию допамина, были плохо рандомизированы или обладали низкой статистической мощностью. К тому же было показано, что, в отличие от здоровых лиц, у пациентов с ОПП «почечные дозы» допамина вызывают увеличение внутрипочечного индекса резистивности (Lauschke A. et al., 2006).

Поскольку допамин относится к адренэргическим средствам, неудивительно, что даже небольшие его дозы могут вызывать тахиаритмии, а также усиливать ишемию миокарда и кишечника. И хотя в последнем метаанализе не было установлено серьезных побочных эффектов «почечных доз» допамина (Friedrich J.O. et al., 2005), с учетом отсутствия его профилактического действия применять препарат для предупреждения развития ОПП нецелесообразно.

Фенолдопам — быстродействующий сосудорасширяющий препарат, селективный агонист постсинаптических допаминергических D_1-рецепторов, также облада-

ет умеренным сродством к α_2-адренорецепторам. Фенолдопам представляет собой рацемическую смесь, в которой только R-изомер отвечает за биологическую активность. R-изомер имеет сродство к D_1-подобным рецепторам в 250 раз выше, чем S-изомер.

Препарат обладает гипотензивным эффектом, характеризующимся снижением периферического сосудистого сопротивления с одновременным увеличением внутрипочечного кровотока, диуреза и натрийуреза (Schetz M. et al., 2008). В экспериментальной модели ОПП была продемонстрирована его способность угнетать транслокацию нуклеарного фактора каппа B (NF-kB).

Эффективность фенолдопама при ОПП по-разному оценивается исследователями. Так, итальянские авторы (Landoni G. et al., 2007) провели метаанализ 16 РКИ, включавших 1290 пациентов отделений интенсивной терапии. Профилактическое применение фенолдопама снижало риск развития ОПП в 2 раза, необходимость ЗПТ в 2 раза, внутрибольничную летальность на 40%.

Однако группа американских исследователей (Tumlin J.A. et al., 2002) обнаружила у пациентов после ангиографии снижение АД через 30 мин после начала инфузии фенолдопама и этот эффект сохранялся в течение 4 ч после прекращения его введения. В дальнейшем у испытуемых отмечено снижение скорости почечного плазмотока на 32% и, соответственно, увеличение частоты ОПП.

В последних рекомендациях KDIGO нет указаний на использование фенолдопама с профилактической целью. Однако учитывая приведенные выше данные (Schetz M. et al., 2008), возможно использовать фенолдопам для профилактики ОПП перед кардиохирургической операцией, но только у пациентов с артериальной гипертензией, и доказанной при помощи инвазивного гемодинамического контроля, нормоволемией. В этом случае препарат назначается в виде постоянной инфузии для создания стабильной его концентрации в плазме крови. Доза титруется от 0,05 до 1,6 мкг/кг/мин. Для этого ее постепенно увеличивают каждые 15 мин на 0,05–0,1 мкг/кг/мин. Начало действия — через 10 мин, максимальный эффект — через 30–120 мин. В указанные временные интервалы возможно снижение АД. Длительность введения — не более 48 ч.

5.2. Лечение преренального ОПП

Лечение преренального ОПП, обусловленного гиповолемией

Коррекция гиповолемии при преренальном ОПП. В зависимости от концентрации натрия в сыворотке крови принято различать гиповолемию гипертоническую, изотоническую и гипотоническую.

Гипертоническая гиповолемия (*тотальная*) характеризуется абсолютным или преобладающим дефицитом жидкости, гипернатриемией (> 145 ммоль/л) и повышением осмотического давления плазмы (> 300 мосм/кг H_2O).

Цель терапии — нормализовать осмотическое давление плазмы внутривенным введением 5% раствора глюкозы, которая является источником эндогенной воды, способствующей быстрому устранению гиперосмолярности.

Расчет необходимого объема 5% раствора глюкозы:

объем раствора (л) = {[Na (мэкв/л) — 142 (мэкв/л)]/142 (мэкв/л)} × масса тела (кг) × 0,2.

Следует помнить, что больным с гипертонической гиповолемией противопоказано введение растворов хлорида натрия и гипертонических растворов глюкозы в связи с высокой осмолярностью плазмы.

Изотоническая гиповолемия (*внеклеточная*) характеризуется дефицитом воды и растворенных в ней веществ при нормальной концентрации натрия в сыворотке крови и нормальном осмотическом давлении плазмы.

Цель терапии — воздействие на основной патологический процесс и восполнение дефицита объема жидкости:

$$\text{дефицит жидкости, л} = [1 - (0{,}4/\text{Ht}_{\text{факт}})] \times \text{масса тела, кг} \times 0{,}2,$$

где $\text{Ht}_{\text{факт}}$ — фактическое значение гематокрита.

Можно определять инфузионную программу в зависимости от клинического состояния из расчета 1,5 до 2,4 л/м^2 поверхности тела в течение 24 ч.

При гиповолемии I–II степени используют изотонический раствор хлорида натрия. При более тяжелом дефиците жидкости 80% рассчетного объема должны составлять кристаллоиды (изотонический раствор хлорида натрия) и 10% раствор глюкозы, 20% — плазма и коллоиды. При этом за первые 6 ч вводится $^1/_3$ расчетного объема жидкости, остальные $^2/_3$ — за оставшиеся 18 ч.

Гипотоническая гиповолемия характеризуется дефицитом воды и растворенных в ней веществ. Концентрация натрия в сыворотке крови < 135 ммоль/л, осмолярность плазмы < 280 мосм/кг H_2O. В результате снижения осмотического давления плазмы жидкость перемещается из сосудистого русла во внутриклеточное пространство. В результате возникает внеклеточная дигидратация в сочетании с внутриклеточной гипергидратацией.

Цель терапии — коррекция гипонатриемии и восполнение дефицита объема жидкости.

Дефицит натрия рассчитывают по формуле:

$$\text{дефицит натрия, ммоль} = (142 - \text{Na}_{\text{факт}}) \times \text{массу тела, кг} \times 0{,}2,$$

где $\text{Na}_{\text{факт}}$ — фактическая концентрация натрия в сыворотке крови.

Для того чтобы избежать перегрузки сердечно-сосудистой системы, вначале необходимо ввести внутривенно половину рассчитанного дефицита натрия, затем приступить к восполнению дефицита жидкости.

Дефицит жидкости рассчитывают по формуле:

$$\text{дефицит жидкости, л} = [1 - (142/\text{Na}_{\text{факт}})] \times \text{массу тела, кг} \times 0{,}6.$$

Скорость восполнения дефицита натрия зависит от клинической ситуации. Пациентам с минимальной клинической симптоматикой гипонатриемии скорость повышения натрия составляет в среднем 4–6 ммоль/сут. При среднетяжелой и тяжелой гипонатриемии темп восполнения натрия должен быть выше. Но в связи с тем, что повышение концентрации натрия более 12 ммоль/сут сопровождается развитием центрального понтинного миелинолиза, коррекцию гипонатриемии следует проводить осторожно. Обычная тактика сводится к тому, чтобы скорость повышения концентрации натрия в сыворотке крови составляла 0,5 ммол/л/ч, но не более 10 ммоль/сут. Таким образом, увеличение концентрации натрия через 24 ч должно быть в пределах 6–8 ммоль/л, через 48 ч — 12–14 ммоль/л, через 72 ч —

14–16 ммоль/л. У пациентов с тяжелой СН период восстановления нормальной концентрации натрия занимает больше времени — от 5 до 7 суток. При гипонатриемии, сопровождающейся клинической симптоматикой, восполнение дефицита натрия проводят 3% раствором хлорида натрия, а при бессимптомной гипонатриемии — изотоническим раствором хлорида натрия.

Условно всех пациентов с гиповолемией можно распределить на две группы: отвечающих и не отвечающих на нагрузку объемом. Количественный критерий, который позволяет проводить подобную рандомизацию, — динамика ударного объема после введения 1 л изотонического раствора хлорида натрия. В том случае, когда ударный объем увеличивается более чем на 13% от исходной величины, пациента относят в группу отвечающих на нагрузку объемом; а если менее 13%, то считают, что на нагрузку объемом пациент не отвечает. Пациенты второй группы более сложны для ведения, имеют худший прогноз и требуют подключения инотропных препаратов (см. ниже).

Лечение преренального ОПП, обусловленного нарушением сократительной способности миокарда.

Острый кардиоренальный синдром. При остром кардиоренальном синдроме (тип I) первично нарушенная функция сердца в виде острой сердечной недостаточности приводит к вторичному развитию острой дисфункции почек. Острая дисфункция почек может развиваться *de novo* (ОПП) или наслаиваться на предшествующую ХБП (ОПП на ХБП). У больного с ОСН основная сердечно-сосудистая патология, как правило, представлена атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ХСН, поэтому у значительной доли пациентов (до 30%) ХБП уже имеется (Adams K.F. Jr., 2005) и практический врач часто сталкивается с вариантом ОПП на ХБП при остром кардиоренальном синдроме.

Для успешного лечения ОСН следует определить ее клинический вариант и особенности патогенеза. Последние включают преобладающую систолическую дисфункцию миокарда (со сниженной до < 40% ФВЛЖ), преимущественно диастолическую дисфункцию миокарда (с сохраненной ФВЛЖ), остро возникшие нарушения ритма и/или проводимости, острое нарушение внутрисердечной гемодинамики, тампонаду сердца, а также случаи несоответствующей пред- или постнагрузки для камер сердца (артериальная гипертензия, избыточное поступление или пониженной выделение жидкости, выраженная тахикардия с высокой ФВЛЖ при анемии, инфекции, тиреотоксикозе).

Диагностика ОПП осуществляется на основании общих принципов. Для оценки тяжести ОПП может использоваться любая система классификации: RIFLE, AKIN, KDIGO. Однако предпочтение следует отдавать классификации тяжести течения ОПП KDIGO.

Приводим рекомендации по лечению пациентов с одним из вариантов.

Лечение ОКРС при нарушении сократительной способности миокарда. Фармакотерапия нарушений сократительной сопсобности миокарда (СН) преследует две основные цели:

1) снижение преднагрузки для предупреждения развития отека легких;
2) увеличение ударного объема.

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ОСН (Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной

недостаточности, 2006) средством выбора у больных без артериальной гипотензии при наличии признаков гипоперфузии, венозного застоя в легких, снижения диуреза являются вазодилататоры. Перед назначением вазодилататоров необходимо устранить гиповолемию в соответствии с изложенными выше рекомендациями для обеспечения достаточного давления заполнения желудочков сердца. В *табл. 5.4* представлены показания к назначению вазодилататоров при ОСН и острой декомпенсации ХСН и их дозировки.

Нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат) уменьшают венозный застой в легких без снижения сердечного выброса и повышения потребности миокарда в кислороде. Постепенное титрование дозы нитратов до максимально переносимой в сочетании с низкой дозой фуросемида или торасемида эффективнее позволяет увеличить сердечный индекс и уменьшить ДЗЛА по сравнению с монотерапией петлевыми диуретиками. При инфузии высоких доз быстро развивается толерантность, которая ограничивает время их эффективного воздействия до 16–24 ч. Избыточная вазодилатация может привести к значительному снижению АД и нестабильности гемодинамики. Практическим ориентиром адекватности дозы может служить снижение среднего АД на 10 мм рт. ст.

Для увеличения непосредственно сократительной способности миокарда целесообразно использовать инотропные препараты. Среди препаратов с положительным инотропным механизмом действия принято различать две группы.

1. Сердечные гликозиды (при ОПП используют только по жизненным показаниям).
2. Негликозидные инотропные препараты (стимуляторы):
   - стимуляторы β_1-адренорецепторов (норэпинефрин, изопреналин, добутамин, допамин);
   - ингибиторы фосфодиэстеразы;
   - сенситизаторы кальция (левосимендан).

Каждый из них обладает рядом побочных эффектов, в связи с чем длительное введение (более 2–3 суток) производится только по очень строгим показаниям,

Таблица 5.4

Показания к назначению вазодилататоров при ОСН и острой декомпенсации ХСН и их дозировки
(Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности, 2006)

Вазодилататор	Показания	Обычные дозы	Основные побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	ОСН при нормальном АД	Инфузия: стартовая доза 20 мкг/мин, титрование до 200 мкг/мин	Артериальная гипотензия, головная боль	Толерантность при длительном применении
Изосорбида динитрат	ОСН при нормальном АД	Инфузия: стартовая доза 1 мг/ч, титрование до 10 мг/ч	Артериальная гипотензия, головная боль	Толерантность при длительном применении
Несиритид	Острая декомпенсация ХСН	Болюс 2 мкг/кг, далее инфузия 0,015–0,03 мкг/кг/мин	Артериальная гипотензия	

Таблица 5.5

Показания к назначению инотропных препаратов при ОСН и острой декомпенсации ХСН и их дозировки

Препарат	Доза для взрослых	Действие
Адреналин	0,03–0,4 мкг/кг/мин	Положительное инотропное
Норадреналин	5–20 мкг/кг/мин	Положительное инотропное
Добутамин	1–10 мкг/кг/мин	Слабое положительное инотропное + вазодилатация (в том числе почечных и мезентериальных сосудов за счет стимуляции допаминовых рецепторов)
Допамин	Более 10 мкг/кг/мин	Вазоконстрикция + положительное инотропное

основным из которых является невозможность поддержания центральной гемодинамики другими средствами. В *табл. 5.5* приведены основные инотропные препараты и их дозировки.

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования, авторы которого пришли к выводу, что максимальные пороговые дозы длительной инфузии (более 3 ч), сопряженные со 100% летальностью, составили: для адреналина 0,64 мкг/кг/мин, для норадреналина 0,48 мкг/кг/мин (Kastrup M. et al., 2013). Но в работе голландских ученых (Döpp-Zemel D., Groeneveld A.B., 2013), в которой наблюдали гораздо меньшее число больных с циркуляторным шоком (119 человек), летальная доза адреналина была определена более низкой — 0,25 мкг/кг/мин, а для норадреналина даже доза 0,9 мкг/кг/мин не ассоциировалась с летальным исходом. Введение катехоламинов — по сути терапия отчаяния, поэтому к информации о максимальной дозе препарата, конечно, следует относиться с известной долей критики. Тем не менее даже с учетом максимальных доз норадреналин выглядит предпочтительнее.

Добутамин фактически представляет собой смесь двух изомеров, из которых левовращающий оказывает преимущественно α-миметическое действие, а правовращающий воздействует на β-рецепторы. Вазоконстрикторный эффект стимуляции α-рецепторов нейтрализуется сосудорасширяющим эффектом стимуляции β_2-рецепторов, в результате чего суммарный сосудистый эффект добутамина сводится к незначительным изменениям общего периферического сопротивления. Увеличение сократимости миокарда вследствие положительного инотропного действия добутамина достигается стимуляцией β_1- и α-рецепторов, тогда как увеличение частоты сердечных сокращений связано лишь со стимуляцией β_1-рецепторов. Вот почему положительные инотропные эффекты добутамина существенно более выражены, чем хронотропные. В дозах, приводящих к одинаковому повышению сердечного выброса, добутамин вызывает тахикардию и повышение общего периферического сопротивления сосудов в значительно меньшей степени, чем адреналин, норадреналин и допамин.

Общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузка) у больных с СН под влиянием добутамина снижается частично вследствие рефлекторного уменьшения симпатомиметического воздействия и частично вследствие прямого вазодилатационного эффекта. Снижение постнагрузки, обусловленное добутамином, вместе с его положительным инотропным действием облегчает изгнание крови из левого желудочка, приводит к увеличению фракции изгнания и тем самым также способ-

ствует увеличению сердечного выброса. Несмотря на значительное увеличение сердечного выброса при терапии добутамином, сопровождающая ее вазодилатация предотвращает резкое повышение АД.

При непрерывном введении препарата с установленной скоростью его эффект начинается через 2 мин, достигает максимума через 10 мин и может постепенно повышаться к 3–4 ч инфузии. Отменять добутамин следует постепенно.

Выше было показано, что назначение допамина с профилактической целью неэффективно. Однако в ситуации, когда необходимо лечение ОПП при сниженной сократительной способности миокарда, этот препарат может быть использован, так как обладает реальным инотропным действием. При снижении АД менее 90 мм рт. ст. допамин вводят со скоростью 5–10 мкг/кг/мин. Действие препарата наступает быстро и прекращается через 5–10 мин после окончания введения. Инфузию производят непрерывно в течение от 2–3 ч до 1–4 дней. Суточная доза не должна превышать 800 мг. Отмену допамина следует проводить постепенно.

Выбор между допамином и добутамином при лечении синдрома низкого сердечного выброса зависит от гемодинамического профиля больного. Если ДЗЛК не является значительно повышенным или у больного имеется артериальная гипотензия, допамин предпочитают перед добутамином, потому что допамин вызывает сужение артериол на периферии, а при использовании низких доз, по крайней мере теоретически, улучшает перфузию почек. Если пациент имеет высокий ДЗЛК и низкий сердечный выброс, то предпочитают добутамин, который объединяет как инотропные, так и сосудорасширяющие свойства. В последнее время применяют сочетание добутамина с допамином. Комбинация умеренных доз этих препаратов лучше поддерживает уровень АД и умеренно увеличивает ДЗЛК, не усиливая застоя в малом круге кровообращения, в отличие от применения только допамина.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон, милринон) — некатехоламиновые препараты — представляют собой еще одну группу инотропных средств, механизм действия которых связан с селективным ингибированием активности фосфодиэстеразы III — фермента, катализирующего расщепление цАМФ. Усиление сократимости миокарда под влиянием этой группы препаратов не связано с дополнительной стимуляцией β-адренорецепторов, а обусловлено накоплением в клетке цАМФ, являющейся вторичным внутриклеточным мессенджером этих рецепторов и обеспечивающей реализацию эффектов их стимуляции.

Амринон и милринон увеличивают СВ и расширяют периферические сосуды. Инотропное действие милринона приблизительно в 15 раз сильнее, чем амринона; кроме того, он значительно увеличивает кровоснабжение скелетной мускулатуры и кишечника. Эти препараты улучшают диастолическое расслабление миокарда и в небольшой степени увеличивают ЧСС.

Ингибиторы фосфодиэстеразы показаны в двух случаях:

1) для кратковременной терапии больных с СН, резистентных к обычной терапии с использованием сердечных гликозидов, диуретиков и вазодилататоров,
2) как дополнительное средство при развитии толерантности сердца к агонистам β-адренорецепторов в процессе лечения больных с острой СН.

Потребление кислорода миокардом при терапии ингибиторами фосфодиэстеразы не увеличивается. Однако позитивный инотропный эффект препаратов этой группы не имеет столь строгой зависимости от дозы, что затрудняет ее оптималь-

ный подбор у конкретного больного в критическом состоянии. Период полувыведения и время достижения максимального эффекта у ингибиторов фосфодиэстеразы намного больше, чем у катехоламинов, что ограничивает их использование в интенсивной терапии. Для получения быстрого терапевтического эффекта вводят сначала по 0,5 мг/кг (болюс) со скоростью около 1 мг/с. Затем инъекции (болюсы) в дозе 0,5–1,5 мг/кг с той же скоростью можно повторять с промежутками 10–15 мин. В дальнейшем проводят инфузию из расчета 5–10 мкг/кг/мин. Максимальной суммарной дозы в течение первого часа, равной 4 мг/кг, обычно достаточно для получения выраженного терапевтического эффекта. Общая суточная доза не должна превышать 10 мг/кг. Больным с нарушениями функции печени, тромбоцитопений и нарушениями сердечного ритма эти препараты противопоказаны. Не следует их вводить в растворах глюкозы из-за химического взаимодействия.

Все больший интерес специалистов вызывает еще один препарат из группы инотропных — левосимендан (Kivikko M., Lehtonen L., 2005). К основным механизмам его действия относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. Препарат не вызывает увеличения содержания внутриклеточного кальция. Действие левосимендана обратимо и прекращается при уменьшении концентрации кальция в диастоле. В результате повышение силы сердечных сокращений не сопровождается заметным увеличением потребности миокарда в кислороде и нарушением его расслабления. Левосимендан оказывает положительное инотропное и вазодилатирующее действие на артерии (включая коронарные) и вены. При СН снижает преднагрузку и постнагрузку, активирует ишемизированный миокард у пациентов после коронарной ангиопластики или тромболизиса (без значительного увеличения потребления миокардом кислорода). Его применение сопровождается дозозависимым увеличением сердечного выброса, снижением давления в легочной артерии (дозозависимое), снижением содержания эндотелина-1, не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме.

Начальная доза — 6–12 мкг/кг в течение 10 мин, затем длительное непрерывное введение со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Более низкая начальная доза < 6 мкг/кг рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую внутривенную терапию вазодилататорами и/или инотропными средствами. При низком АД или тахикардии скорость введения уменьшают до 0,05 мкг/кг/мин или прекращают инфузию. Рекомендуемая длительность инфузии — 24 ч. При назначении в рекомендованном диапазоне доз примерно 5% левосимендана превращается в активный метаболит OR-1896, который дает схожие с левосименданом гемодинамические эффекты, сохраняющиеся до 7–9 суток после прекращения 24-часовой инфузии.

Применение левосимендана сопровождалось увеличением СКФ у пациентов с хронической СН и дисфункцией почек (Hou Z.Q. et al., 2013). Вместе с тем в хорошо структурированных исследованиях Randomized EValuation of Intravenous LeVosimendan Efficacy I and II (REVIV I, REVIV II), включавших себя в общей сложности 700 больных с декомпенсацией хронической СН, этот эффект не был подтвержден. Учитывая, что левосимендан зарегистрирован в Российской Федерации, можно надеяться на то, что в ближайшем будущем появятся отечественные исследования эффективности препарата у больных с СН и нарушением функции почек.

Таблица 5.6

Тактика лечения ОСН в зависимости от данных мониторинга гемодинамики

Показатели гемодинамики	Уровень показателей гемодинамики и подходы к лечению				
Сердечный индекс	↓	↓	↓	↓	N
ДЗЛК	↓	↑/N	↑	↑	↑
Систолическое АД, мм рт. ст.		> 85	< 85	> 85	
Принципы инфузионной терапии	Введение жидкости	Вазодилататоры, возможно + введение жидкости	Возможно инотропные средства + + диуретики	Вазодилататоры, диуретики, возможно, + + инотропные средства	Диуретики, при низком систолическом АД — инотропные средства с вазоконстрикторным эффектом

Примечания: N — оптимальное ДЗЛК; ↑ — увеличение; ↓ — снижение.

Таблица 5.7

Дозы и пути введения диуретиков у больных с острой левожелудочковой СН

Стадия ОСН по Killip	Диуретик	Доза, мг	Комментарии
II	Фуросемид или	20–40	Перорально или внутривенно в зависимости от клинических симптомов
	буметанид или	0,5–1,0	Титровать дозу в зависимости от клинического эффекта
	торасемид	10–20	Контролировать уровни натрия, калия, креатинина и АД
III–IV	Фуросемид или	40–100	Внутривенно болюс
	инфузия фуросемида	5–20 мг/ч	В начале лечения эффективнее болюсного введения в дозе более 400 мг/сут
	+ буметанид или	1–4	Перорально
	+ торасемид	20–100	Перорально
Рефрактерность к петлевым и тиазидным диуретикам			Рассмотреть целесообразность ультрафильтрации или гемодиализа при наличии признаков ОПП

Следует особо подчеркнуть, что назначение любого инотропного препарата может быть эффективно только при отсутствии гиповолемии. В качестве наиболее простого клинического ориентира можно использовать ЦВД и начинать лечение инотропными препаратами при его значении не ниже 8 см вод. ст. В противном случае предварительно следует устранить гиповолемию так, как это было рассмотрено выше.

Более точным методом оценки центральной гемодинамики является определение ДЗЛК и сердечного выброса. Выделяют три основных уровня ДЗЛК: низкий, нормальный и высокий.

Низкое ДЗЛК. Низкое давление наполнения левого желудочка должно быть повышено, так как препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, будут малоэффективны, если желудочек во время диастолы наполняется недостаточно.

Оптимальное ДЗЛК. Оптимальное давление наполнения — это максимально высокое давление, при котором увеличение сердечного выброса не сопровождается развитием отека легких. Оптимальные величины ДЗЛК имеют широкие индивидуальные различия вследствие разных значений коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Когда ДЗЛК не изменено, лечение определяется уровнем АД.

Высокое ДЗЛК сопровождается развитием отека легких. Тактика лечения определяется величиной сердечного выброса.

В *табл. 5.6* изложены основные подходы к лечения острой СН с учетом ДЗЛК, сердечного индекса и систолического АД.

В *табл. 5.7* представлена тактика терапии диуретиками в зависимости от тяжести ОСН.

При острой правожелудочковой СН принципы лечения существенно не отличаются от только что приведенных для левожелудочковой СН. Схема лечебных мероприятий, представленная ниже, имеет отношение лишь к первичной правожелудочковой недостаточности (например, острый инфаркт миокарда), но не ко вторичной (например, вследствие хронической обструктивной болезни легких). Ориентиром для назначения терапии служит величина ДЗЛК.

1. Если ДЗЛК ниже 15 мм рт. ст., то жидкость вводят путем инфузии до повышения ДЗЛК или ЦВД на 5 мм рт. ст. (либо до достижения любого из показателей значения 20 мм рт. ст.).

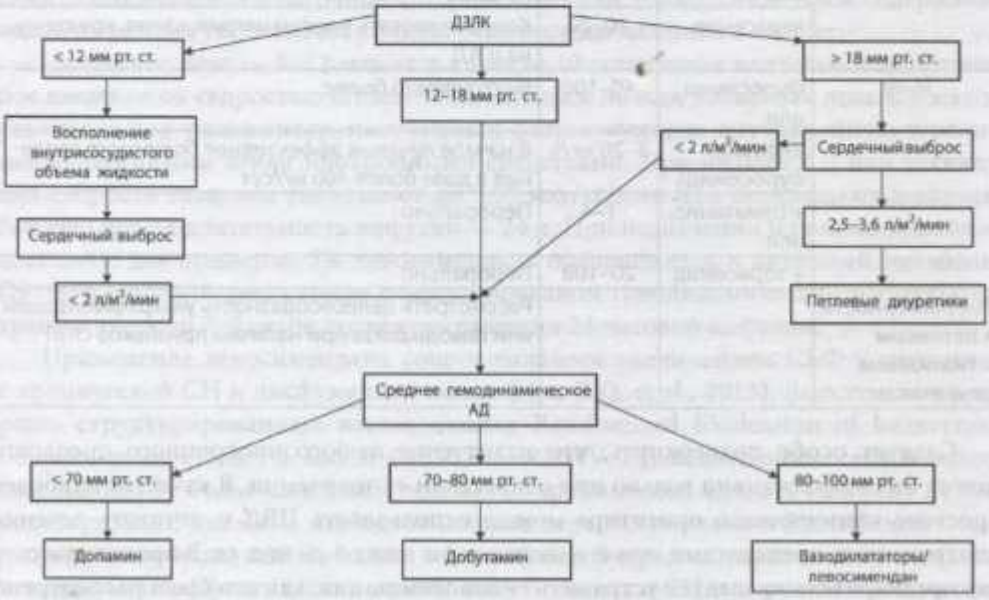


Рис. 5.1. Алгоритм действий при ОСН

2. Если ДЗЛК выше 15 мм рт. ст., то внутривенно вводят добутамин. Эффект инфузионной терапии при недостаточности правого желудочка непостоянен: она может и полностью нормализовать гемодинамику, и совсем не повлиять на сердечный выброс. Более того, интенсивная инфузионная терапия может привести к падению сердечного выброса вследствие межжелудочковой взаимозависимости.

На *рис. 5.1* приведен суммарный алгоритм действий при острой СН.

5.3. Лечение ренального ОПП

При консервативной терапии ренального ОПП следует придерживаться следующих принципов:

1. Устранение этиологического фактора (лечение основного заболевания, прекращение введения нефротоксичных препаратов).
2. Патогенетическая терапия основного заболевания (восстановление почечного кровообращения, предотвращение тубулярной обструкции, уменьшение отека клеток канальцевого эпителия, блокада иммунных механизмов, защита клеток канальцев, стимулирование репарации почечной ткани).
3. Коррекция осложнений (контроль гидратации, коррекция уремической интоксикации, поддержание электролитного баланса, коррекция нарушений кислотно-основного состояния, профилактика и лечение инфекций).
4. Организация питания.

Рассмотрение вопросов этиопатогенетической терапии не входит в нашу задачу. Остановимся на коррекции осложнений и организации диетотерапии.

Коррекция гиперволемии. Одна из первоочередных задач лечения ренального ОПП — достижение нормоволемии (предупреждение развития отека легких) у пациентов из групп риска. Большинство пациентов с ренальным ОПП отличаются наличием признаков гипергидратации и артериальной гипертензии.

На начальном этапе для борьбы с гипергидратацией используют петлевые диуретики. Перед их применением необходимо убедиться в том, что ОПП не связано с тромбозом почечных вен или артерий.

Введение петлевых диуретиков начинают обычно с тестовой дозы в виде болюса фуросемида внутривенно 40 или 80 мг. Результат введения этих доз ориентировочно соответствует ответу на инфузию фуросемида соответственно 10 или 20 мг/ч.

Наиболее частые причины неэффективности диуретической терапии (Pharmacotherapy Handbook, 2008) изложенены в *табл. 5.8*.

В одном из наиболее уважаемых руководств по фармакотерапии приводится следующая схема (*рис. 5.2*) высокодозного лечения фуросемидом, за исключением ОПП на фоне нефротоксичных и/или гепатотоксичных препаратов (Martindale: The Complete Drug Reference, 2011).

Следует учитывать, что при СКФ менее 20 мл/мин скорость введения фуросемида не должна превышать 4 мг/мин.

Длительная инфузия больших доз (более 1 г/сут) фуросемида с отсроченным в связи с этим ГД по сравнению с ранним началом ГД при тяжелой ОПП сопряжена с увеличением смертности (Demirkilic U. et al., 2004; Seabra V.F. et al., 2008).

Таблица 5.8

Причины резистентности к диуретикам

Причина	Способ коррекции
Избыточное потребление натрия с диетой и/или внутривенно вводимыми жидкостями	Ограничение потребления натрия с пищей и инфузиями
Неадекватная доза или способ введения диуретика	Увеличение дозы препарата, инфузионное введение; комбинированная терапия диуретиками
Снижение биодоступности при пероральном приеме (обычно фуросемид)	Парентеральное введение или переключение на прием торасемида или буметанида
Нефротический синдром (связывание молекулы фуросемида с белком в почечных канальцах)	Увеличение дозы, комбинированная терапия диуретиками
Снижение внутрипочечного кровотока (гиповолемия; артериальная гипотензия; прием НПВП, ингибиторов АПФ, вазодилататоров)	Отмена НПВП, ингибиторов АПФ, вазодилататоров; увеличение внутрисосудистого объема жидкости
Увеличение реабсорбции натрия (адаптация нефрона к хронической терапии диуретиками; прием НПВП; СН; цирроз печени)	Увеличение дозы препарата, комбинированная терапия диуретиками, лечение СН; отмена НПВП; парацентез
Острый канальцевый некроз	Инфузия высоких доз диуретиков, комбинированная терапия диуретиками

По опыту нашей клиники после устранения всех причин резистентности к диуретикам целесообразна инфузия фуросемида при помощи инфузомата максимально не более 20 мг/ч. Если эффект отсутствует при наличии показаний, необходимо начинать ЗПТ.

Коррекция артериальной гипертензии (основные группы препаратов). Ренальное ОПП практически всегда ассоциируется с повышением АД. В настоящее время известны несколько групп антигипертензивных препаратов, особенности применения которых будут изложены ниже.

Ингибиторы АПФ. В связи с тем, что почки участвуют в выведении большинства иАПФ или их метаболитов, начальная доза препарата должна соответствовать величине СКФ.

Ингибиторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов. Почечная экскреция большинства ингибиторов AT_1-рецепторов невелика, поэтому коррекции дозы при снижении СКФ, как правило, не требуется.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). В плане лечения ОПП нас интересует только блокада кальциевых каналов L-типа. Ауторегуляция почечного кровотока прямо взаимосвязана с сократимостью Са-зависимых гладких мышц артериол. Воздействие БКК на L-кальциевые каналы сопровождается преимущественным снижением тонуса афферентной артериолы.

Коррекция гиперкалиемии. Основная цель лечения гиперкалиемии состоит в том, чтобы предотвратить неблагоприятные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Методы лечения должны решать три основные задачи:

1) устранять влияние гиперкалиемии на клеточную мембрану (снижение потенциала покоя и амплитуды потенциала действия, потенциирует развитие нарушений ритма и проводимости);

2) обеспечивать перемещение калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство;
3) обеспечивать нормальную экскрецию калия.

Тактика лечения основывается на выраженности гиперкалиемии. Так, при уровне калия сыворотки в пределах 5,5–6,0 ммоль/л, как правило, не возникает патогномоничных клинических симптомов и характерных изменений на ЭКГ. В данной ситуации достаточно ограничения приема калия с пищей и отмены лекарственных средств, повышающих содержание калия (в первую очередь калийсберегающих диуретиков, β-адреноблокаторов, НПВП, иАПФ). Также следует исключить продукты с высоким содержание калия и резко ограничить продукты с умеренным его содержанием.

При уровне калия в сыворотке крови 6,0–7,0 ммоль/л можно провести пробу с фуросемидом при отсутствии артериальной гипотензии и признаков гиповолемии либо почечной обструкции. Фуросемид вводят внутривенно дозатором в течение часа из расчета 2 мг/кг массы тела больного. Если скорость диуреза увеличивается до 60 мл/ч и более или суточный диурез превышает 800–1000 мл, то в подавляющем большинстве случаев прогрессирования гиперкалиемии происходить не будет

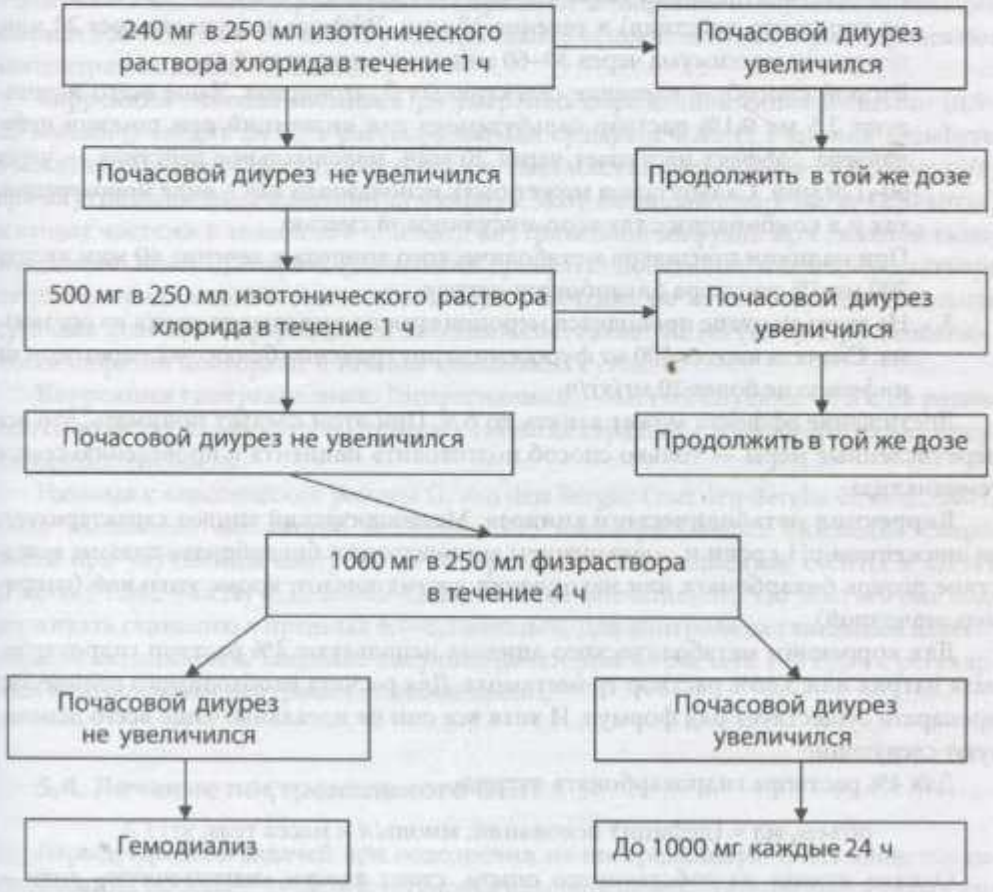


Рис. 5.2. Схема терапии фуросемидом при ОПП

за счет увеличения экскреции калия, и следует продолжить введение фуросемида в указанной дозе.

При сохраняющейся олигурии и уровне калия в крови больше 7 ммоль/л больной нуждается в проведении гемодиализа или гемофильтрации. Если такая возможность отсутствует, используют следующую схему.

1. На первом этапе лечения следует снизить или устранить вероятность развития аритмии. С этой целью лечение начинают с введения 10 мл 10% раствора хлорида кальция внутривенно в течение 3–5 мин под контролем кардиомонитора. Кальций — это антагонист по отношению к действию калия на клеточную мембрану, но не влияет на концентрацию калия в сыворотке крови. Изменения на ЭКГ видны уже через 1–3 мин и сохраняются в течение 30–60 мин. Если на ЭКГ признаки гиперкалиемии сохраняются, у пациентов, не получающих сердечные гликозиды, инфузию можно повторить через 5–10 мин.
2. На втором этапе следует предпринять меры для перераспределения калия из внеклеточной жидкости во внутриклеточную за счет активации работы K/Na-АТФазы. Этого можно достичь двумя способами. Первый — инфузия глюкозо-инсулиновой смеси (150 мл 40% раствора глюкозы + 20 ЕД инсулина короткого действия) в течение 30 мин. Эффект наступает через 20 мин, достигает максимума через 30–60 мин, сохраняется до 6 ч.

   Второй способ — введение селективных β_2-агонистов. Чаще всего используют 2,5 мл 0,1% раствор сальбутамола для ингаляций при помощи небулайзера. Эффект наступает через 20 мин, максимальное действие — через 90–120 мин. Сальбутамол может быть использован как в виде монотерапии, так и в комбинации с глюкозо-инсулиновой смесью.

   При наличии признаков метаболического ацидоза в течение 60 мин вводят 200 мл 4% раствора бикарбоната натрия.
3. На третьем этапе проводятся мероприятия по выведению калия из организма. Сначала вводят 100 мг фуросемида внутривенно болюсом с переходом на инфузию не более 20 мг/кг/ч.

Достижение эффекта может занять до 6 ч. При этом следует понимать, что все перечисленные меры — только способ подготовить пациента к проведению сеанса гемодиализа.

Коррекция метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз характеризуется снижением pH крови и уменьшением концентрации бикарбоната плазмы вследствие потерь бикарбоната или накопления других кислот, кроме угольной (например, молочной).

Для коррекции метаболического ацидоза используют 4% раствор гидрокарбоната натрия или 3,66% раствор трометамола. Для расчета необходимого количества препарата существует ряд формул. И хотя все они не идеальны, чаще всего используют следующие:

Для 4% раствора гидрокарбоната натрия:

$$\text{объем, мл} = (\text{дефицит оснований, ммоль/л} \times \text{масса тела, кг}) / 2.$$

Однако исходя из собственного опыта, стоит ввести «нагрузочную» дозу — 100 мл 4% раствора бикарбоната натрия в течение 40–60 мин, затем вновь опреде-

лить показатели КОС. Как правило, указанной дозы препарата бывает достаточно для поддержания pH выше 7,2. Стремиться к быстрой полной нормализации метаболического ацидоза не следует, так как это может привести к гипернатриемии.

Обычно применяемый при гипернатриемии и метаболическом ацидозе трометамол при олигурической ОПП использовать не следует. А метаболическим ацидозом, требующим парентеральной коррекции, сопровождается, как правило, именно такой вариант ОПП. Связано это с тем, что препарат выводится с мочой и его ретенция сопровождается увеличением осмолярности крови и опасна в плане развития отека легких.

Коррекция гипокалиемии. Коррекцию гипокалиемии можно проводить обычной поляризующей смесью, в стандартной прописи которой содержится 0,5 г (12,5 ммоль) калия. Инфузия со скоростью более 20 ммоль/ч опасна. Даже при коррекции выраженной гипокалиемии рекомендуется вводить не более 200–250 ммоль (16–20 г калия хлорида) в сутки. При этом необходимо не реже 2 раз в сутки определять содержание калия в плазме крови.

Коррекция гипокальциемии. При клинически выраженной гипокальциемии вводят внутривенно 10% раствор кальция хлорида (содержит кальция 1 ммоль/мл) в дозе 10 мл медленно струйно, далее переходят к инфузии 10% раствора кальция хлорида в дозе 10 мл в 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего повторно определяют концентрацию кальция плазмы.

Коррекция гипомагниемии. При умеренно выраженной гипомагниемии (0,5–0,7 ммоль/л) вводят по 25% раствора магния сульфата 4 мл (1 г магния сульфата; 8 мэкв) внутримышечно каждые 6 ч. При тяжелой гипомагниемии (< 0,5 ммоль/л) при внутримышечном введении суммарную дозу повышают до 1 мл/кг (250 мг/кг) и вводят частями в течение 4 ч. В виде внутривенной инфузии при тяжелой гипомагниемии 20 мл препарата (5 г магния сульфата) добавляют к 1 л 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы и вводят в течение не менее 3 ч. Максимальная суточная доза при внутривенном введении составляет 72 мл (18 г). При необходимости инфузии повторяют в течение нескольких суток.

Коррекция гипергликемии. Гипергликемия — частый спутник ОПП. Ее развитию способствуют медиаторы стресса, а также центральная и периферическая инсулинорезистентность.

Начиная с классической работы G. van den Berghe (van den Berghe G. et al., 2001) было выполнено множество исследований, подтверждающих снижение смертности при улучшении контроля за гипергликемией у пациентов с ОПП в ОРИТ (Palevsky P.M., Murray P.T., 2006). Складывается впечатление, что достаточно поддерживать гликемию в пределах 6,1–8,3 ммоль/л. Для контроля за гликемией целесообразно использовать введение инсулина дозатором из расчета 1–2 ЕД/ч с регулярным контролем концентрации глюкозы крови.

5.4. Лечение постренального ОПП

Первоочередной задачей при подозрении на постренальную ОПП является катетеризация мочевого пузыря и установка катетера Фолея. Катетер соединяют с системой сбора мочи. Система является закрытой — это важная профлактическая

мера, препятствующая восходящей мочевой инфекции. Катетеризацию мочевого пузыря производит уролог. Он же ежедневно осуществляет промывание мочевого пузыря теплым 0,02% раствором фурацилина.

Если после катетеризации получен диурез, это подтверждает наличие препятствия оттоку мочи на уровне внутреннего отверстия или предстательной части мочеиспускательного канала либо на уровне одного из мочеточников. Далее выполняют УЗИ почек. После исключения одностороннего гидронефроза производят оценку волемического статуса и, если имеются признаки гиповолемии, осуществляют терапию, как указано в разделе «Коррекция гиповолемии». На начальном этапе используют инфузию изотонического раствора хлорида натрия в объеме от 2 до 4 л/сут. После достижения нормоволемии дополнительно назначают фуросемид в дозе 40 мг внутривенно болюсом 2–3 раза в сутки для поддержания диуреза более 50 мл/ч. Возможно назначение буметанида или торасемида в дозе до 20 мг/сут или комбинция одного из этих препаратов в дозе 5 мг/сут с фуросемидом парентерально или перорально. Ориентиром для титрования дозы диуретиков служит часовой диурез, который должен сохраняться на уровне не ниже 100 мл/ч. Как правило, такие пациенты не нуждаются в ЗПТ.

Отсутствие диуреза после катетеризации мочевого пузыря свидетельствует о наличии препятствия оттотоку мочи на уровне одного или обоих мочеточников, как правило, в связи с их сдавлением метастатически увеличенными лимфатическими узлами. В этом случае как можно быстрее должна быть наложена нефростома: при нарушении оттока мочи из одной почки — на стороне поражения, а при нарушении оттока мочи из обеих почек — как справа, так и слева. Промедление с выполнением этой процедуры резко ускоряет развитие нефросклероза в блокированной почке (почках) и в перспективе обрекает больного на пожизненную терапию ЗПТ. Эта категория пациентов нередко нуждается в проведении как минимум одного сеанса ГД.

Наиболее сложным может оказаться период полиурии, когда пациент выделяет 4–6 л мочи, а иногда и более в сутки. По мере увеличения диуреза более 100 мл/ч диуретики отменяют. Потери жидкости четко фиксируются и должны восполняться в полном объеме. У пациентов в фазе полиурии обычно происходит потеря с мочой большого количества натрия, калия, кальция и магния. Поэтому необходим мониторинг ЦВД и как минимум двукратный в течение суток контроль уровня этих электролитов в сыворотке крови.

5.5. Нутритивная поддержка при ОПП

Больные с ОПП в значительной степени подвержены риску развития белково-энергетической недостаточности, сопровождающейся снижением мышечной и жировой массы тела. Этому способствуют такие факторы, как неадекватное потребление основных компонентов пищи, воспаление, ацидоз, катаболические состояния, стресс, потери нутриентов при ЗПТ (Fiaccadori E. et al., 2010). Белково-энергетическая недостаточность сопряжена с увеличением риска смерти, по крайней мере у больных в отделениях интенсивной терапии. Поэтому вопросы нутритивной поддержки при ОПП приобретают большое значение.

В *табл. 5.9* приведены традиционные критерии оценки состояния питания. При внимательном рассмотрении приведенных в ней параметров видно, что они применимы в основном не для острых ситуаций. Например, использование расчетных формул скорости катаболизма белка основано на состоянии равновесия, которое не соблюдается при ОПП. Поэтому такой подход вряд ли может существенно облегчить практическому врачу задачу адекватного подбора диетотерапии для конкретного пациента.

Адекватная оценка пищевого статуса при ОПП весьма затруднительна, так как традиционно используемые с этой целью антропометрические и некоторые лабораторные показатели перестают отражать объективную картину, в частности, из-за водно-электролитных нарушений.

В связи с этим рекомендуется ориентироваться на совокупность следующих показателей:

- биохимические (альбумин);
- снижение мышечной массы тела;
- недостаточная калорийность питания;
- недостаточное потребление белка.

Основой диетотерапии при любом патологическом состоянии является определение необходимой калорийности и количества белка в диете. Общепризнано, что даже при ОПП в составе полиорганной недостаточности необходимость увеличения калорийности питания не возрастает более чем на 130% по сравнению с расчетной величиной основного обмена (Kreymann K.G. et al., 2006) и не зависит от причин ОПП (травма, заболевание, хирургическое вмешательство и т.п.) (Raurich J.M. et al., 2007). В свою очередь скорость катаболизма белка при ОПП может увеличиваться до 1,4–1,8 г/кг массы тела в сутки. Но даже при назначении диеты с содержанием белка 2,5 г/кг массы тела и 35 ккал/кг массы тела в сутки добиться положительного азотистого баланса удается лишь у трети больных.

В 2009 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества парентерального питания для пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии (Singer P. et al., 2009). В них подчеркивалось, что независимо от основной патологии больной,

Таблица 5.9

Классические критерии оценки состояния питания

Показатель	Норма	Недостаточность питания		
		легкая	средняя	тяжелая
Масса тела (% от рекомендуемой)	100–90	80–90	70–80	< 70
Индекс массы тела, кг/м²	18,5–24,9	17,0–18,9	16,0–16,9	< 16
Окружность плеча, см				
Мужчины	22,8–27,8	23–26	20–23	<20
Женщины	20,9–25,5	22–25	19–22	<19
Лимфоциты, абсолютное число	2000	1200–2000	800–1200	<800
Потеря массы тела		< 5% за мес. < 7,5% за 3 мес. < 10% за 6 мес.	< 2% за нед. > 5% за мес. > 7,5% за 3 мес. > 10% за 6 мес.	> 2% за нед.
Альбумин, г/л	35	28–32	21–27	< 21

который не может самостоятельно потреблять необходимое количество пищевых ингредиентов в течение 2 суток, должен получать дополнительно парентеральное питание. При отсутствии возможности выполнения непрямой калориметрии любой пациент отделения интенсивной терапии в течение 2–3 суток должен получать диету с обеспечением не менее 25 ккал/кг массы тела в сутки. Для этого он должен потребить углеводов не менее 2 г/кг массы тела в сутки в перерасчете на глюкозу. При этом концентрация глюкозы крови натощак должна находиться в пределах 4,5–6,1 ммоль/л. При необходимости следует корректировать уровень гликемии при помощи инсулина. Жиры в диете должны поддерживать энергетический баланс и являться источником незаменимых жирных кислот. С этой целью следует использовать жировые эмульсии в дозе 0,7–1,5 г/кг массы тела в сутки.

В *табл. 5.10* учтены особенности диетических рекомендаций для пациентов с ОПП.

Кроме приведенных показателей необходимо учитывать и реальную массу тела пациента. Так, для больных с ИМТ менее 19 кг/м^2 рекомендуется калорийность диеты 35–45 ккал/кг массы тела в сутки, для пациентов с ИМТ 19–25 кг/м^2 — 25–35 ккал/кг массы тела в сутки, для пациентов с ИМТ > 25 кг/м^2 — 20–25 ккал/кг массы тела в сутки (Krenitsky J., Rosner M.H., 2011).

Введение средств парентерального питания следует начинать с раствора глюкозы с инсулином (1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы). После инфузии 200–300 мл раствора глюкозы подключают аминокислотную смесь или раствор альбумина.

В качестве источника аминокислот может использоваться пищевой белок, раствор альбумина и аминокислот. В Приложении приведен состав некоторых аминокислотных смесей, зарегистрированных в Российской Федерации.

В качестве источника жиров для парентерального питания используют жировые эмульсии. В Приложении приведен состав некоторых жировых эмульсий, зарегистрированных в Российской Федерации.

Таблица 5.10

Диетические рекомендации для больных с ОПП
(Fiaccadori E. et al., 2008)

Показатель	Количество
1. Калорийность	
Небелковые калории	25 ккал/кг массы тела в сутки
Углеводы	5 г/кг массы тела в сутки
Жиры	0,8–1,2 г/кг массы тела в сутки
2. Белки (включая аминокислотные смеси)	
Консервативная терапия, низкий катаболизм	0,8 г/кг массы тела в сутки
ЗПТ, умеренный катаболизм	1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки (энтеральное/парентеральное питание)
Продленные процедуры ЗПТ, тяжелый гиперкатаболизм	1,5–2,0 г/кг массы тела в сутки (энтеральное/парентеральное питание)

Примечания: низкий катаболизм белка — прирост концентрации мочевины в сыворотке крови < 3 ммоль/сут; умеренный катаболизм белка — прирост концентрации мочевины в сыворотке крови 3–7 ммоль/сут; тяжелый катаболизм — прирост концентрации мочевины в сыворотке крови > 7 ммоль/сут.

Следует учитывать, что вводить высокоосмолярные смеси можно только через центральный венозный катетер. Оптимальная скорость введения для:

- белка — 0,1 г/кг массы тела в час;
- аминокислот — 0,15 г/кг массы тела в час;
- глюкозы — 0,5 г/кг массы тела в час;
- жиров — 0,2 г/кг массы тела в час.

Жировые эмульсии не рекомендуется вводить одновременно с растворами электролитов, поскольку последние способствуют укрупнению жировых частиц и повышают риск жировой эмболии. Скорость введения жировой эмульсии вначале не должна превышать 10 капель в минуту. При отсутствии реакции скорость можно увеличить до 20–30 капель в минуту. На каждые 500 мл жировой эмульсии вводят 5000 ЕД гепарина.

Наиболее удобными комбинированными препаратами для парентерального питания являются трехкомпонентные смеси. В Приложении перечислены некоторые из них, зарегистрированные в России: Кабивен (Fresenius Kabi), Оликлиномель N8-800 (Baxter, S.A.), Нутрифлекс 40/80 (B.Braun).

Однако энтеральное питание эффективнее парентерального в плане снижения частоты развития дистрофических изменений слизистой пищеварительного тракта, снижения риска образования острых язв, уменьшения всасывания бактериальных токсинов и эндотоксинов.

Энтеральное питание — это вид клинического питания, при котором доставка питательных веществ в организм больного в составе жидких смесей осуществляется внутрижелудочно (через желудочный зонд или гастростому) и/или внутрикишечно — через зонд, введенный в двенадцатиперстную или тонкую кишку; через еюностому при невозможности и недостаточности обычного питания. Кроме того, к энтеральному питанию можно отнести и пероральное питание жидкими питательными смесями. К достоинствам энтерального питания можно отнести физиологичность, низкий уровень осложнений, простоту доставки питательных веществ и относительно низкую стоимость. Энтеральным введением питательных веществ достигается сохранность и восстановление целостности слизистой оболочки кишечника, что имеет существенное значение в поддержании иммунной функции кишечника и организма в целом, обеспечивает восстановление нарушенного гомеостаза. Способность желудочно-кишечного тракта усваивать питательные вещества снижает уровень гиперметаболизма и улучшает азотистый баланс. Раннее энтеральное питание снижает риск инфекционных осложнений и тяжесть постагрессивной реакции.

К противопоказаниям проведения энтерального питания относят парез кишечника, синдром мальабсорбции и синдром мальдигестии, продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение, непереносимость компонентов энтеральной смеси.

К побочным реакциям и осложнениям энтерального питания в первую очередь относят тошноту, рвоту, диарею. Наиболее частыми причинами этих осложнений могут быть неправильное размещение зонда, слишком высокая скорость введения смеси, выбор концентрации смеси без учета функционального состояния ЖКТ, проведение кормления больного и энтерального зондового питания одновременно. Осложнения, связанные с применением энтерального питания (диарея, плохая переносимость) в основном обусловлены нарушением правил его проведения. Прежде всего это касается приготовления жидких смесей из порошкообразных.

Если больным с ОПП вводить растворы, содержащие только восемь классических незаменимых аминокислот и L-гистидин, то накопленная мочевина используется для синтеза заменимых аминокислот, и ее содержание в сыворотке крови снижается. При невозможности проведения ЗПТ используются смеси высокой (2 ккал/мл) калорийной плотности с низким содержанием белка, представленного исключительно незаменимыми аминокислотами и гистидином. Пациентам, которым проводится активная детоксикация, показаны гиперкалорийные смеси (2 ккал/мл) с содержанием белка до 14%, углеводов и жира — около 40% общих килокалорий.

В смеси последнего поколения могут быть добавлены гистидин, аргинин, таурин и карнитин. Отношение небелковых калорий к азоту и калорийная плотность смесей высокие. Это связано с необходимостью ограничения поступления жидкости при острой почечной недостаточности в стадии олигурии. Следует заметить, что у стабильных пациентов, которым проводятся активные методы детоксикации, могут использоваться и стандартные гиперкалорийные смеси.

Несколько лет назад на российском рынке появились две смеси этой группы: «Нутриэн нефро» («Нутритек», Россия), «Нутрикомп АДН браун ренал» (B. Braun, Германия). По мнению производителей, эти смеси могут применяться при почечной недостаточности как во время, так и вне периодов проведения гемодиализа (см. Приложение).

В клинических исследованиях было показано, что энтеральное питание улучшает выживаемость больных в отделениях интенсивной терапии (Scheinkestel C.D. et al., 2003). Если обычное кормление затруднено, следует в течение первых 24 ч начать зондовое питание.

Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии способствует повышению регенераторного потенциала эпителиоцитов и барьерной функции слизистой оболочки кишечника, что предупреждает транслокацию микрофлоры и ее токсинов из кишечника в кровь, снижает эндотоксикоз и риск энтерогенно обусловленных инфекционных осложнений (кишечник — недренированный источник эндогенного инфицирования). Дополнительный пероральный прием биологически высокоценных энтеральных смесей (сипинг, *sip feeding* — прием энтеральных смесей через трубочку мелкими глотками) в виде напитков показан в тех случаях, когда потребление лечебной диеты больным явно недостаточно (плохой аппетит, выраженная слабость).

Поэтому как только состояние пациента начинает улучшаться, следует переходить на энтеральное питание с добавлением необходимых парентеральных ингредиентов из приведенных выше.

При возможности энтерального питания его состав определяется следующими ориентирами: калорийность 20–30 ккал/кг/сут, белок 1,2–1,5 г/кг/сут; витамины и минеральные вещества (150% от суточной потребности). Для питания больных с риском развития ОПП, но сохранной функцией почек могут применяться стандартные полимерные изо- или гиперкалорические питательные смеси (см. Приложение).

Полное парентеральной питание следует назначать только при невозможности проведения энтерального питания, при этом необходимо настойчиво осуществлять энтеральную поддержку с целью восстановления полифункциональной деятельности ЖКТ и полного перехода к энтеральному доступу.

Особо следует сказать о возможности применения кетоаналогов аминокислот при ОПП. В настоящее время единственным препаратом, содержащим кетоаналогикислот, является «Кетостерил». Одна покрытая оболочкой таблетка содержит кальциевую соль (RS)-3-метил-2-оксовалериановой кислоты (α-кетоаналог DL-изолейцина) 67 мг, кальциевую соль 4-метил-2-оксовалериановой кислоты (α-кетоаналог лейцина) 101 мг, кальциевую соль 2-оксо-3-фенилпропионовой кислоты (α-кетоаналог фенилаланина) 68 мг, кальциевую соль 3-метил-2-оксомасляной кислоты (α-кетоаналог валина) 86 мг, кальциевую соль (RS)-2-гидрокси-4-метилтиоксимасляной кислоты (α-гидроксианалог DL-метионина) 59 мг, L-лизина ацетата 105 мг, L-треонина 53 мг, L-триптофана 23 мг, L-гистидина 38 мг, L-тирозина 30 мг. Общее содержание азота в таблетке — 36 мг, содержание кальция в таблетке — 1,25 ммоль (0,05 г).

«Кетостерил» обеспечивает организм необходимыми аминокислотами при минимальном введении азота. Кетоновые аналоги незаменимых аминокислот, входящих в состав препарата, дают полноценное субстратное обеспечение белкового синтеза. Они трансаминируются в соответствующие L-аминокислоты, способствуя утилизации мочевины. Кроме того, «Кетостерил» улучшает аппетит, чувствительность к инсулину, способствует коррекции метаболического ацидоза, снижению концентрацию в крови триглицеридов и холестерина, ионов калия и фосфора, а также обладает антиоксидантными свойствами.

Дозировать препарат рекомендуют из расчета 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг/сут. В качестве примера: больному с массой тела 70 кг необходимо 14 таблеток, разделенных на три приема. Таблетки глотать не разжевывая. «Кетостерил» наиболее эффективен в сочетании с низкобелковой диетой (0,6 г/кг массы тела и менее). У больных, получающих ЗПТ, доза «Кетостерила» составляет 100 мг/кг массы тела, дозу разделить на три приема. В этом случае целесообразно принимать препарат после сеанса ГД и ГДФ.

В связи с наличием дизэлектролитемии при ОПП расчет потребности в калии, натрии, кальции, хлоре нужно производить с учетом концентрации этих веществ в сыворотке крови.

5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП

Не существует общей точки зрения по вопросу о том, когда при ОПП надо начинать и завершать ЗПТ. В соответствии с классическими представлениями (Textbook of Critical Care, 2005) показаниями к экстренному началу ЗПТ являются:

- олигурия (диурез < 200 мл за 12 ч);
- анурия (диурез 0–50 мл за 12 ч);
- концентрация мочевины сыворотки крови > 35 ммоль/л;
- концентрация креатинина сыворотки крови > 400 мкмоль/л;
- декомпенсированный метаболический ацидоз pH < 7,1;
- концентрация калия сыворотки крови > 6,5 ммоль/л или быстрое ее нарастание;
- концентрация натрия сыворотки крови < 110 ммоль/л или > 160 ммоль/л;
- отек легких, рефрактерный к диуретикам;
- лихорадка > 40 °С;

- уремические осложнения (энцефалопатия, миопатия, невропатия, перикардит);
- интоксикация диализируемыми токсинами (см. табл. 5.12).

К ним добавлены дополнительные показатели, которые также следует учитывать при решении вопроса о начале ЗПТ:

- тяжелая сердечная недостаточность (угроза отека легких или головного мозга);
- температура в прямой кишке > 39,5 °С или < 37 °С;
- высокий риск развития отека легких или РДСВ при необходимости введения больших объемов жидкости, смесей для парентерального питания или кровезаменителей.

Нам больше импонирует точка зрения канадских нефрологов (Gibney N. et al., 2008), которые разделяют показания для экстренного начала ЗПТ на абсолютные и относительные (*табл. 5.11*):

ГД является методом, при помощи которого возможно вывести из организма ряд водорастворимых веществ, обладающих токсическим (в том числе и нефротоксическим) действием. В отличие от перитонеального диализа ГД эффективен при метаболическом ацидозе с высоким анионным интервалом. Этот вид ацидоза развивается вследствие повышения количества органических (метаболических) кислот:

- молочной кислоты (гипоксия, шок, сепсис, отравление окисью углерода; печеночная недостаточность — поскольку лактат в норме метаболизируется в печени);
- мочевой кислоты (почечная недостаточность);
- кетоновых тел — ацетоуксусной, β-оксимасляной кислот, ацетона (диабетический и алкогольный кетоацидоз, кетоацидоз при голодании);
- препаратов/токсинов (адреналин, салицилаты, метанол, толуол, этиленгликоль, параальдегид, передозировка нитропруссида натрия);
- уремия (задержка анионов органических кислот — серной, фосфорной, лимонной, уксусной).

В связи с развитием диализных технологий перитонеальный диализ (ПД) используется все меньше и меньше у больных с ОПП. Но у него есть свои преимущества, такие как техническая простота метода, хорошая переносимость при нестабильности центральной гемодинамики, отсутствие экстракорпорального контура, отсутствие риска кровотечений и низкий риск водно-электролитного дисбаланса. Однако ПД применим не у всех больных. Необходима интактная брюшная полость достаточных размеров, имеется риск перитонеальной инфекции и белковых потерь. В целом метод имеет более низкую эффективность. В частности, не позволяет задавать величину объема ультрафильтрации, отличается более низким, по сравнению с ГД ежедневным клиренсом удаляемых веществ (в частности, калия); наличие глюкозы в диализате затрудняет поддержание нормогликемии. Из-за повышения внутрибрюшного давления ПД не показан у пациентов с высоким риском развития пневмонии, в частности, при проведении вспомогательной вентиляции легких. Наконец главным недостатком является высокая вероятность развития перитонита, диагностика которого во многих случаях может быть затруднительной (например, при снижении уровня сознания). Таким образом, ПД может использоваться при ОПП при отсутствии возможности проведения медленных процедур очищения крови, что называется, «в полевых условиях». Впрочем, справедливости ради следу-

Таблица 5.11

Показатели начала ЗПТ при ОПП
(Gibney N et al., 2008)

Показатель	Характеристика	Абсолютный/ относительный
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительный
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютный
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л	Относительный
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютный
	Диснатриемия	Относительный
	Гипермагнезиемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютный
Ацидоз	pH > 7,15	Относительный
	pH < 7,15	Абсолютный
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютный
Анурия/олигурия	RIFLE класс R	Относительный
	RIFLE класс I	Относительный
	RIFLE класс F	Относительный
Гиперволемия	Чувствительная к диуретикам	Относительный
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютный

ет сказать, что фундаментальных исследований по применению ПД при ОПП практически нет.

Важно не только выбрать адекватный метод ЗПТ, но и определить оптимальное время его применения. Эффект выбора времени был изучен в рандомизированном клиническом исследовании (Bouman C.S. et al., 2002). Были обследованы 106 пациентов с олигурической фазой ОПП, несмотря на введение больших объемов жидкости, инотропную поддержку, большие дозы диуретиков в критическом состоянии. У 35 больных применяли раннюю высокообъемную гемофильтрацию (72–96 л/сут), у 35 — низкообъемную гемофильтрацию (24–36 л/сут), а у 36 — позднюю низкообъемную гемофильтрацию (24–36 л/сут). Под ранним началом понимали применение гемофильтрации через 12 ч олигурии (диурез < 30 мл/ч в течение 6 ч или СКФ < 20 мл/мин). Позднее начало гемофильтрации соответствовало классическим показаниям для начала ЗПТ. Не было выявлено преимуществ раннего начала ЗПТ в отношении внутрибольничной летальности или длительности ОПП. Однако сравниваемые группы были невелики для серьезных выводов.

В исследовании PICARD (Bouchard J. et al., 2009) анализировали начало диализа в зависимости от концентрации азота мочевины у 243 пациентов без ХБП. У 122 диализ начинали при концентрации азота мочевины < 76 мг/дл, а у 121 — при величине показателя > 76 мг/дл. Кривые выживаемости были несколько ниже у больных с высокой азотемией. Риск смерти в группе с высокой азотемией был почти в 2 раза выше по сравнению с группой с умеренной азотемией (ОР = 1,85, ДИ 1,16–2,96).

В проспективном многоцентровом исследовании (54 центра интенсивной терапии в 23 странах) время начала ЗПТ считали «ранним» при концентрации мочевины сыворотки крови менее 24,2 ммоль/л, а поздним — при концентрации более

24,2 ммоль/л. Кроме того, учитывали время поступления в ОРИТ: раннее — меньше 2 сут, среднее 2–5 сут, позднее — больше 5 сут. Влияния концентрации мочевины сыворотки крови на смертность выявлено не было. Однако позднее поступление ассоциировалось с более высокой смертностью — 72,8%. Кроме того, в этой группе отмечались более длительный период госпитализации и большая зависимость от диализа (Bagshaw S.M. et al., 2009).

Выбор метода ЗПТ мы осуществляем следующим образом. Определяем наличие показаний, перечисленных выше при сохраняющейся олиго-/анурии, несмотря на постоянную инфузию фуросемида в дозе до 20 мг/кг массы тела в течение более 6 ч. Далее решаем, какой вид диализа применить — интермиттирующий или постоянную вено-венозную гемодиафильтрацию.

Показания для интермиттирующего ГД в ежедневном режиме:

- пациент моложе 65 лет;
- преренальное/постренальное ОПП;
- отсутствие показаний для введения вазопрессоров;
- СН не выше II ф. кл.;
- самостоятельное дыхание/ДН не выше II ст.

Показания для постоянной вено-венозной гемофильтрации:

- пациент старше 65 лет;
- ренальное ОПП;
- необходимость введения вазопрессоров;
- СН III–IV ф. кл.;
- необходимость проведения вспомогательной вентиляции;
- наличие печеночной недостаточности (энцефалопатия)/напряженный асцит.

Для проведения ЗПТ необходимо создать временный сосудистый доступ. С этой целью используют центральные венозные двухканальные катетеры. Оптимальным для проведения временной ЗПТ при ОПП считается установка катетера во внутреннюю яремную вену, так как эта локализация позволяет избежать стеноза подключичной вены и связанных с ним негативных последствий для артериовенозной фистулы.

Установка катетера под контролем УЗИ практически полностью исключает возможность повреждения артерии, кровотечения и пневмоторакса. Еще одно преимущество УЗИ контроля связано с тем, что в ряде случаев приходится сталкиваться с ситуацией, когда небольшой диаметр центральной вены физически не позволяет установить в нее двухканальный катетер.

Наиболее частым и грозным осложнением является инфицирование катетера и тромбофлебит центральной вены. Обычно это связано с одной из двух причин: либо за катетером плохо ухаживают, либо он находится в центральной вене более 2 нед.

В ситуации, когда предполагаемая длительность использования двухканального катетера остается неопределенной или переустановка трудна по техническим причинам, профилактическая системная антибиотикотерапия неэффективна.

ЗПТ не влияет на скорость репаративных процессов при ОПП и используется для замещения утраченных функций почек или для удалений крупномолекулярных соединений. Для лечения ОПП можно применять различные методики ЗПТ.

1. *Интермиттирующий гемодиализ* (Intermittent Hemodialysis; ГД). Метод гемокоррекции, основанный на удалении веществ с малой и средней молеку-

лярной массой путем диффузии и ультрафильтрации через искусственную полупроницаемую мембрану.

2. *Продленная ЗПТ*
   - продленный ежедневный ГД (extended daily dialysis, EDD). Метод гемокоррекции, отличающийся от предыдущего большей длительностью и меньшей скоростью кровотока;
   - медленная продленная ультрафильтрация (slow continuous ultrafiltration, SCUF). Метод гемокоррекции, основанный на длительном постоянном фильтрационном переносе через полупроницаемую диализную мембрану жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови. Это метод выведения жидкости со скоростью 2–5 мл/мин с единственной целью коррекции водного баланса, но не детоксикации;
   - постоянная вено-венозная гемофильтрация (continuous venovenous haemofiltration, CVVH). Метод гемокоррекции, основанный на длительном постоянном фильтрационном и конвекционном переносе через полупроницаемую диализную мембрану низко- и среднемолекулярных токсических и балластных субстанций и жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови с внутривенным замещением, сбалансированным кровезамещающим раствором. Целевым считают достижение 12–24 л фильтрата в сутки, что эквивалентно 8–16 мл/мин клубочковой фильтрации. Для этой цели применяются гемофильтры на основе синтетической (полисульфон, полиакрилонитрил) мембраны с небольшой площадью поверхности (0,2–0,5 м^2), но с высоким (50–100 мл/ч/мм рт. ст.) коэффициентом ультрафильтрации;
   - постоянная артерио-венозная гемофильтрация (continuous arteriovenous haemofiltration, CAVHD). В отличие от предыдущего метода градиент артериовенозного давления создает возможность продвижения крови по экстракорпоральному контуру без применения насоса;
   - постоянный вено-венозный гемодиализ (continuous venovenous haemodialysis, CVVHD). Метод гемокоррекции, основанный на длительном постоянном диффузионном обмене и фильтрационном переносе через полупроницаемую диализную мембрану низкомолекулярных токсических и балластных субстанций и жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови в диализирующий раствор. Постоянный гемодиализ обеспечивает в среднем Kt/V около 0,7 ежедневно, это составляет 4,9 в неделю, что вполне сравнимо с трехкратным (в неделю) интермиттирующим гемодиализом. Массообменным устройством служит малопоточный диализатор;
   - постоянная вено-венозная гемодиафильтрация (continuous venovenous haemodiafiltration, CVVHDF). Метод гемокоррекции, основанный на длительном постоянном диффузионном обмене, фильтрационном и конвекционном переносе через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных токсических и балластных субстанций и жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови в диализирующий раствор с внутривенным замещением, сбалансированным кровезамещающим раствором. В качестве массообменных устройств служат гемодиафильтры, по своим параметрам идентичные гемофильтрам для продолжительной гемофильтрации.

3. *Гибридная терапия* (медленный низкоэффективный гемодиализ; sustained low-efficiency dialysis, SLED). Метод гемокоррекции, предотвращающий отрицательное влияние интермиттирующего лечения на гемодинамику путем выведения жидкости и растворенных в ней веществ за длительное время, превышающее 4 ч. Это позволяет избежать быстрого колебания концентрации растворенных веществ и снижения внутрисосудистого объема. Метод позволяет повысить дозу диализа у больных с полиорганной дисфункцией и высоким уровнем катаболизма, использовать низкие дозы гепарина (2–4 ЕД/кг/ч). Увеличение дозы, а следовательно и эффективности интермиттирующей ЗПТ, возможно за счет удлинения времени процедуры более 3–4 ч, а также повышения диффузионного компонента лечения.

Интермиттирующий ГД наиболее эффективен при удалении веществ, имеющих небольшой период полужизни, небольшой объем распределения, небольшую молекулярную массу, невысокий процент связи с белком (Bunchman T.E., Ferris M.E., 2011).

Вещества, удаляемые при ГД:

- Аминогликозиды*
- аминофиллин
- атенолол
- барбитураты
- бораты
- вальпроевая кислота
- гликоли
- грибы*
- дизопирамид
- изопропанол
- карбамазепин
- карисопродол
- литий
- мепробамат
- метанол*
- Метотрексат
- паракват
- салицилаты
- соталол
- сульфонамиды
- теофиллин
- тиоцианат
- трихлорэтан
- фенобарбитал
- фенитоин
- хлораты
- хлоралгидрат
- этанол
- этиленгликоль*

* Вещества, обладающие нефротоксическим эффектом (способствуют развитию острого тубулярного некроза).

Методика проведения интермиттирующего ГД заключается в следующем. Диализ проводят в ежедневном режиме со скоростью кровотока, не превышающей 250 мл/мин. Больные плохо переносят более высокие скорости. В особенности это касается пациентов с тяжелой анемией (уровень гемоглобина менее 80 г/л). При тенденции к артериальной гипотензии целесообразно начинать процедуру острого ГД на скорости кровотока 80–100 мл/мин, очень медленно повышая ее под контролем неинвазивного мониторинга АД. Естественно, при таких низких скоростях для обеспечения адекватности ГД ($KT/V \geq 1{,}2$) необходимо постепенное увеличение продолжительности процедуры. Обычно длительность первого сеанса не превышает 1,0–1,5 ч. В дальнейшем продолжительность процедуры постепенно увеличивают обычно до 4 ч. При ежедневном режиме диализа этого времени бывает достаточно для удаления 2,0–2,5 л жидкости, умеренного снижения азотистых показателей, поддержания нормального уровня электролитов и КОС. Относительно небольшая длительность процедуры позволяет уменьшить необходимую дозу антикоагулянта.

В том случае, когда требуется увеличить продолжительность интермиттирующего ГД до 6 ч, целесообразно проводить сеансы 2 раза в сутки. Больные в критическом состоянии лучше переносят такой режим лечения по сравнению с 4–6-часовыми сеансами.

При соблюдении вышеперечисленных условий определенного преимущества в отношении выживаемости пациентов при непрерывных методах ЗПТ по сравнению с интермиттирующим ГД не обнаружено (Uehlinger D.E. et al., 2005). Выбор метода базируется на клинической ситуации, возможностях врача, доступности технического обеспечения и возможностях персонала. Более важен выбор метода ЗПТ с целью обеспечения достаточной дозы лечения у больных в критических состояниях. Поэтому стратегии лечения ОПП фокусируются на высокоэффективном удалении уремических токсинов и сопутствующем «мягком» выведении жидкости. Это может быть достигнуто при помощи ежедневного интермиттирующего ГД или непрерывной вено-венозной гемодиафильтрации с большими объемами замещения. Стоимость медленных непрерывных процедур, а также большие трудозатраты значительно препятствуют их широкому распространению в России. Как интермиттирующий ГД, так и непрерывные методы ЗПТ имеют определенные преимущества и недостатки, которые суммированы в *табл. 5.12* (Килстейн Я.Т., Флизер Д., 2008).

Пожалуй, наиболее частым осложнением интермиттирующего ГД является артериальная гипотензия, эпизоды которой могут развиваться в 50–60% случаев и даже чаще. Неблагоприятным последствиями интрадиализной гипотензии являются

Таблица 5.12

Сравнительная характеристики методов ЗПТ

Характеристики	Продленные процедуры ЗПТ	Интермиттирующий ГД	Продленный ежедневный ГД
Выведение уремических токсинов	Конвекция	Диффузия	Диффузия
Мембраны	High-flux	Low-flux	High-flux/Low-flux
Поток диализат	Низкий	Высокий	Низкий
Ультрафильтрация	Продолжительная	Интермиттирующая (3–5 ч)	Интермиттирующая (8–12 ч)
Цитратная антикоагуляция	Да	Да	Да
Штат нефрологических медсестер	Требуется	Требуется	Требуется
Затрачиваемое медсестрой время	Высокое	Достаточно одной медсестры	Низкое
Мобилизация/диагностические процедуры	Невозможно	Возможно	Возможно
Стоимость	Высокая	Низкая	Низкая
Использование стандартных диализных аппаратов	Нет	Да	Да
Стабильность гемодинамики	Отличная	Хорошая не всегда	Отличная
Преимущественная выживаемость по сравнению с другими методами	Нет	Нет	Нет

в первую очередь ишемия почек, миокарда, головного мозга, кишечника, «недодиализ». К факторам риска относят:

- систолическую или диастолическую дисфункцию левого желудочка;
- пороки сердца;
- заболевания перикарда;
- белково-энергетическую недостаточность/гипоальбуминемию;
- уремическую нейропатию;
- тяжелую анемию;
- избыточную ультрафильтрацию;
- предиализное систолическое АД < 100 мм рт. ст.;
- возраст старше 65 лет.

С целью профилактики у пациентов из группы риска можно использовать один из трех методов:

- болюс кристаллоидов/коллоидов до начала сеанса ГД;
- снижение температуры диализата;

Таблица 5.13

Основные технические характеристики продленных методов ЗПТ

Параметр	ПГФ	ПГД	ПГДФ	ПУФ
Скорость перфузии крови, мл/мин	100–250	100–250	100–250	100–250
Скорость перфузии диализата, мл/мин	—	12–15	12–15	—
Скорость ультрафильтрации, мл/мин	8–16	3–5	8–16	3–5
Объем ультрафильтрации, л/сут	12–24	4–7	12–24	4–7
Объем инфузии, л/сут	10–22	3–5	10–22	3–5
Стабилизация крови, ЕД/ч	500–1000	500–1000	500–1000	500–1000

Примечания: ПГФ — постоянная гемофильтрация; ПГД — продленный гемодиализ; ПГДФ — постоянная гемодиафильтрация; ПУФ — постоянная ультрафильтрация.

Таблица 5.14

Основные преимущества и недостатки интермиттирующего гемодиализа и продленных методик заместительной прочечной терапии

Виды ГД	Преимущества	Недостатки
Интермиттирующий ГД	Эффективное и быстрое удаление жидкости и среднемолекулярных уремических токсинов. Достаточность только венозного сосудистого доступа. Экономически выгоден. Доступен	Необходим центральный венозный доступ. Может потребоваться назначение антикоагулянтов. Интермиттирующий клиренс и ультрафильтрация, опасно при нестабильной гемодинамике
Продленные процедуры ЗПТ	Наилучший контроль объема жидкости. Позволяет свободно использовать в лечении питательные вещества, производные крови и т.д. Хорошее удаление более крупных молекул. Может применяться у пациентов с артериальной гипотензией	Необходим центральный венозный доступ. Требуется назначение антикоагулянтов. Требует интенсивных трудовых и экономических затрат

- профилирование натрия;
- продленные методы ЗПТ.

В *табл. 5.13* приведены основные технические характеристики продленных методов ЗПТ.

В *табл. 5.14* суммированы основные преимущества и недостатки интермиттирующего гемодиализа и медленных постоянных методик ЗПТ.

При контакте крови с экстракорпоральным контуром (ЭКК) происходит активация тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, в этой связи применение антикоагулянтов для профилактики тромбообразования в контуре является обязательным. Адекватная антикоагуляционная терапия играет ключевую роль в эффективности работы фильтра при удалении жидкости и растворенных в ней веществ, общей продолжительности работы фильтра и, следовательно, в результатах лечения больного. В случаях неэффективной антикоагуляции нарушается фильтрация, возникают условия для тромбоза капилляров фильтра, а чрезмерная антикоагуляция способствует кровотечению. Частота кровотечений при проведении ЗПТ на фоне применения антикоагулянтов регистрируется в 5–26% случаев.

Методы антикоагуляционной терапии при ГД

1. Гепарин нефракционированный (молекулярная масса 15 000 ± 6000 Да).
   - Подготовка фильтра — промывание 2 литрами 0,9% раствора NaCl с 2500–10 000 ЕД нефракционированного гепарина.
   - Начальная доза 5–10 ЕД/кг массы тела пациента.
   - Поддерживающая доза — 3–12 ЕД/кг/ч.
   - Мониторинг — АСТ (activated clotting time) 200–250 с; АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) 1,5–2 нормы.
   - Преимущества: метод стандартный, недорогой, удобный в применении.
   - Недостатки: риск кровотечения, тромбоцитопении.
2. Гепарин фракционированный (низкомолекулярный) — молекулярная масса 4500 ± 500 Да. Например, фраксипарин (надропарин кальций), в 1 мл которого содержится 10 250 ЕД анти-Ха.
   - Подготовка фильтра — промывание 2 литрами 0,9% раствора NaCl.
   - Начальная доза — 0,1 мл/10 кг массы.
   - Поддерживающая доза — 0,02 мл/кг массы.
   - Мониторинг — Ха-фактор поддерживать на уровне 0,1–0,4 ЕД/мл.
   - Преимущества: снижение риска кровотечения, тромбоцитопении.
   - Недостатки: необходимы специальные методы контроля за уровнем Ха-фактора; дорогой.
3. Региональная гепаринизация:
   - Подготовка фильтра — промывание 2 литрами 0,9% раствора NaCl с 2500 ЕД нефракционированного гепарина.
   - Начальная доза — 5–10 ЕД/кг массы.
   - Поддерживающая доза — 3–12 ЕД/кг в час гепарина перед фильтром и протамина сульфат после фильтра.
   - Мониторинг — АСТ перед фильтром 200–250 с, АЧТВ 1,5–2,0 нормы.
   - Преимущества: снижение риска кровотечения.
   - Недостатки: сложный; риск тромбоцитопении; отрицательные эффекты протамина сульфата.

4. Безгепариновый диализ. Физиологический раствор:
   - Подготовка фильтра — промывание 2 литрами 0,9% раствора NaCl.
   - Начальная доза — 150–250 мл 0,9% раствора NaCl перед фильтром.
   - Поддерживающая доза — 100–250 мл/ч 0,9% раствора NaCl перед фильтром.
   - Мониторинг — визуальный контроль тромбообразования.
   - Преимущества: не используются антикоагулянты.
   - Недостатки: непродолжительное время функционирования фильтра.

Факторы, определяющие продолжительность эффективной работы диализатора-гемофильтра:

- сосудистое сопротивление, антикоагуляционная терапия (метод антикоагуляционной терапии, доступность и опыт применения антикоагулянта, способ введения антикоагулянта, качество мониторинга — АСТ, АЧТВ);
- скорость кровотока и ультрафильтрации; методика введения замещающего раствора при постоянной ЗПТ — предилюция/постдилюция;
- функциональное состояние звеньев гемостаза больного (количество и функциональное состояние тромбоцитов, АТ III, фибриноген, гематокрит) и адекватность методов диагностики их нарушений;
- сосудистый доступ и ЭКК (взаимодействие воздуха и крови в «ловушке воздуха»; диаметр катетера и место расположения перфоративных отверстий в ВПВ или НПВ, процент рециркуляции крови в случае применения двухпросветного катетера);
- функциональное состояние системы кровообращения (ОЦК, сердечный выброс, сердечный ритм, артериальное давление, периферическое сосудистое сопротивление).

Конечно, медленные продленные процедуры предпочтительнее при нестабильности центральной гемодинамики. Но врач, хорошо владеющий методикой интермиттирующего ГД, может оказывать сравнимую по эффективности с непрерывной вено-венозной гемодиафильтрацией помощь больному (Lins R.L. et al., 2009). Существенно меньшая потребность в гепарине при продленном ежедневном ГД является убедительным преимуществом, особенно у больных с высоким риском кровотечений. Другое соображение в пользу продленного ежедневного ГД — закрытость системы. Сорок и более раз системы при непрерывных методах ЗПТ открываются для соединения с мешком замещающего раствора и выбрасывания использованного фильтрата (при скорости замещения 37,5 мл/кг/ч у 100 кг пациента), что представляет значительный риск бактериальной контаминации, особенно при использовании бикарбонатного буфера. Продленный ежедневный ГД в любом случае не имеет такого риска.

Удаление жидкости и водорастворимых уремических токсинов происходит при продленном ежедневном ГД медленнее, чем при интермиттирующем ГД. Пока еще не установлены параметры для оптимальной дозы продленного ежедневного ГД. В связи с сохраняющейся неопределенностью о полезности клиренса низкомолекулярных веществ как основы диализной эффективности ориентируются на уровень снижения концентрации мочевины и/или Kt/V. Однако S. Eloot et al. (2007) показали, что при сопоставимой величине Kt/V общее удаление креатинина и мочевины возрастает при увеличении диализного времени с 4 до 6 и 8 ч, то есть определяется лучшее выведение растворенных веществ, несмотря на идентичный KT/V.

Интермиттирующий ГД может осложняться:

- артериальной гипотензией вследствие быстрого снижения объема крови и осмоляльности, удаления вазоактивных аминов;
- нарушениями сердечного ритма из-за быстрого изменения электролитного состава крови;
- синдромом нарушенного равновесия при быстром снижении осмоляльности крови;
- гипоксемией из-за выведения CO_2, лейкостаза в легочных капиллярах.

Эти осложнения наиболее вероятны и опасны у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Эти пациенты требуют значительных по объему инфузий, введения прессорных или инотропных препаратов, антибиотиков, парентерального питания, в то время как олигурия и легочная гипергидратация не позволяют проводить высокообъемную инфузионную терапию. В связи с этим у пожилых больных с ОПП в составе полиорганной недостаточности или при выраженной коморбидности мы предпочитаем использовать постоянную вено-венозную гемофильтрацию.

В нашей клинике для проведения постоянной вено-венозной гемофильтрации используется аппарат PRISMAFlex («ГамбраМедикал») (*рис. 5.3, цв. вкл.*). Он предназначен для проведения детоксикационных процедур, направленных на экстракорпоральную непрерывную коррекцию гомеостаза:

- SCUF — низкопоточная продленная ультрафильтрация;
- CVVH — продленная вено-венозная гемофильтрация;
- CVVHD — продленный вено-венозный гемодиализ;
- CVVHDF — продленная вено-венозная гемодиафильтрация;
- HV-CVVH — высокообъемная продленная вено-венозная гемофильтрация;
- HP — гемосорбция;
- TPE — терапевтический плазмаобмен.

Режим процедуры CVVHDF:

- сет M100 PRE SET (мембрана AN-69);
- скорость кровотока — 130–160 мл/мин;
- скорость подачи диализирующего раствора — 1000–1200 мл/ч;
- скорость замещения — 1300–1600 мл/ч;
- удаление жидкости — 40–70 мл/ч;
- длительность процедуры — 16–72 ч.

Режим антикоагуляции — подача гепарина со скоростью 5–10 ЕД/кг/ч с контролем времени свертывания крови. В качестве диализирующего и замещающего растворов использовался Kalilactasol «Hospal».

Процедура экстракорпоральной непрерывной коррекции гомеостаза проводится на сете, представляющем собой единый комплект расходного материала. Она основана на применении физических принципов конвекции, фильтрации и сорбции. Гемофильтр на основе полупроницаемой мембраны AN 69ST обладает фильтрационными и сорбционными свойствами, что позволяет элиминировать токсические вещества и медиаторы воспаления массой до 50 000 дальтон на протяжении 72 ч без риска развития дисэквилибриум-синдрома. Гравиметрический контроль объема вводимого субституата и удаляемой жидкости позволяет точно соблюдать и контролировать показатели водно-электролитного баланса пациента.

К преимуществам аппарата можно отнести следующие.

- Единый сет для проведения всех процедур НПЗТ на основе полупроницаемой мембраны AN69 ST, обработанной гепарином, позволяет проводить продленную или постоянную вено-венозную гемофильтрацию без применения гепарина, обладает хорошими фильтрационными и сорбционными свойствами.
- Автоматическая загрузка сета без удаления упаковки.
- Автоматическая идентификация типа сета с определением параметров процедуры.
- Возможность проведения высокообъемной гемофильтрации с объемом замещения до 10 л/ч.
- Возможность выбора режима пре- и постдилюции в различном процентном соотношении.
- Дополнительный насос PBP (pre blood pump) позволяет использовать в качестве антикоагулянта изоосмолярный раствор цитрата натрия.
- Низкообъемная камера деаэрации препятствует контакту крови с воздухом.
- Сохранение данных о параметрах и ходе процедуры (до 90 ч).
- Русскоязычное меню, доступное для оператора с цветного сенсорного TFT-LCD-дисплея.
- Нагреватель крови и растворов.
- Коммуникационный порт Ethernet с возможностью передачи данных о процедуре на компьютер и сохранения на карте пациента.
- Модуль устранения электростатических помех и защита от разряда дефибриллятора.
- Аппарат не требует каких-либо специальных условий для работы, а также водоподготовки и готов к работе через 15 мин от момента включения в сеть.

5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП

В настоящее время диагностика ОПП основывается главным образом на динамике концентрации сывороточного креатинина. Поэтому для большинства нефрологов лекарственный препарат считается эффективным в отношении профилактики и/или лечения ОПП в том случае, когда на фоне его применения замедляется или прекращается рост концентрации креатинина в сыворотке крови. Однако мы считаем, что более рациональный подход к проблеме — считать лечение эффективным и в том случае, когда, несмотря на отсутствие или незначительное влияние на уровень сывороточного креатинина, оно препятствует развитию почечного фиброза. В настоящее время завершается проверка нескольких новых направлений в профилактике и лечении ОПП.

α-меланоцит-стимулирующий гормон (αМСГ) — агонист меланокортина. В ряде исследований показано, что он обладает противовоспалительной и антиапоптотической активностью 1,2. В эксперименте на животных показано, что αМСГ препятствует развитию ОПП и снижает летальность при ишемии/реперфузии, воздействии нефротоксинов, сепсисе (Doi K. et al., 2008).

QPI-1002. Компанией Quark Pharmaceuticals разработан препарат QPI-1002 (15NP), который является синтетической малой интерферирующей РНК (sirRNA),

подавляющей экспрессию белка p53. Данный препарат свободно фильтруется в клубочках и препятствует апоптозу эпителиальных клеток проксимальных канальцев, что было показано в модели ишемии/реперфузии (Mohtons B.A. et al., 2009).

Белки костного морфогенеза (БКМ) относятся к суперсемейству TGF-β и участвуют в регуляции роста, дифференциации и программируемой гибели клеток (апоптоз). THR-184 (Trasos Innovation Inc) — агонист БКМ. Его введение в моделях с ишемией/реперфузией сопровождалось снижением уровня креатинина сыворотки крови и отчетливыми признаками тканевой протекции. В фазе I РКИ были показаны хорошая переносимость и надежный фармакокинетический профиль препарата, что позволило перейти к фазе II — его испытанию у больных после кардиохирургических операций (ClinicalTrials gov., April 10, 2013).

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), введенные после повреждения органов, оказывают комплексное паракринное и эндокринное действия, включая секрецию факторов роста и цитокинов, модуляцию иммунного ответа, вызывают митогенный, антиапоптозный и противовоспалительный эффекты, а также стимулируют ангиогенез и васкулогенез. В экспериментальной модели на крысах (ишемия/реперфузия) интракаротидное введение МСК сразу после эпизода ишемии или через 24 ч после него сопровождалось значительным улучшением функции почек. В частности, отмечалось снижение уровня сывороточного креатинина в 1,5–2,0 раза. Через 2 ч введенные клетки исчезали из кровотока и, по данным иммуногистохимических методов и флуоресцентной микроскопии, фиксировались в печени, почках, легких, костном мозге и селезенке. Практически все МСК в почках обнаруживали в капиллярах клубочков и перитубулярных капиллярах. Проведена I фаза РКИ у больных высокого риска после кардиохирургических вмешательств, в котором было продемонстрировано, что введение МСК хорошо переносится и не вызывает осложнений (ClinicalTrials gov., may 17, 2012).

Система Renal Guard Therapy. Создатели системы Renal Guard Therapy исходили из того, что для скорейшей элиминации контраста и предупреждения контраст-индуцированного ОПП необходимо создать и поддерживать высокий диурез. Система Renal Guard в режиме реального времени позволяет измерять минутный диурез и соответствующим образом корректирует скорость введения стерильного физиологического раствора после болюса петлевого диуретика. В исследовании Contrast Administration Trial II было показано, что применение системы Renal Guard позволило снизить частоту развития контраст-индуцированного ОПП с 25% до 11% (Briguori C. et al., 2011).

Щелочная фосфатаза. Противовоспалительный эффект щелочной фосфатазы реализуется за счет дефосфорилирования эндогенного токсина (липополисахарид, LPS), а также ДНК, попадающей в кровоток из погибших клеток или синтезируемой бактериями. Кроме того, дефосфорилированный LPS обладает антагонизмом к Toll-подобному рецептору 4. Благодаря этим эффектам она может предупреждать повреждение канальцевого эпителия. Во II фазе РКИ введение щелочной фосфатазы в течение 48 ч при септическом ОПП сопровождалось значительным снижением СРБ и IL-6, а также мочевой экскреции молекулы почечного повреждения 1 и IL-18, NGAL (Pickkers P. et al., 2012).

Катализатор железа. Критическим для использования железа в биологических процессах является его способность к переходу из двухвалентного в трехвалентное

состояние с образованием гидроксильного радикала. Показано специфическое увеличение содержания катализаторов железа, а также их протективное действие на функцию и структуру почек при миоглобинурическом, ишемическом, контраст-, гентамицин- и цисплатин-индуцированном ОПП. Инфузия NGAL, обладающей железосвязывающими свойствами, в эксперименте препятствовала повреждению почек при ишемии-реперфузии (Mishra J. et al., 2004).

Почечная клеточная терапия и система биоискусственных почечных эпителиальных клеток. Проведение ЗПТ при ОПП способствует удалению водорастворимых метаболитов и избытка жидкости, но не заменяет эндокринную и метаболическую функции почек. D. Humes и соавт. разработали стандартный картридж для гемофильтрации, полые волокна которого покрыты клетками культуры канальцевого эпителия. Это устройство включают последовательно в виде отдельного картриджа в цепь экстракорпоральной циркуляции крови. Во II фазе многоцентрового РКИ с участием 58 пациентов с ОПП, требующих ЗПТ, было показано двукратное снижение смертности при использовании нового картриджа (Tumlin J. et al., 2008).

Производство и распространение биоискусственных картриджей может стать серьезным препятствием к широкому внедрению почечноклеточной терапии. Решением этой проблемы стало бы создание банка замороженных клеток с возможностью длительного хранения и использования по мере необходимости. С этой целью была создана биоискусственная система клеток почечного эпителия. Это многофункциональный аппарат, который может использоваться как биореактор, криохранилище, а также как устройство для клеточной терапии (Buffington D.A. et al., 2012).

Литература

1. *Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и соавт.* Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. — 2010. — № 3. — С. 34–42.
2. *Килстейн Я.Т., Флизер Д.* Продленный ежедневный диализ // Нефрология. — 2008. — Т. 12. — № 2. — С. 7–15.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т. 5. — № 6. — Приложение 1. — С. 443–472.
4. *Adams K.F. Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // Am. Heart J. — 2005. — Vol. 149. — № 2. — P. 209–216.
5. *Bagshaw S.M., Uchino S., Bellomo R. et al.* Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury // J. Crit. Care. — 2009. — Vol. 24. — P. 129–140.
6. *Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. et al.* Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76. — P. 422–427.
7. *Bouman C.S., Oudemans-Van Straaten H.M., Tijssen J.G. et al.* Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function

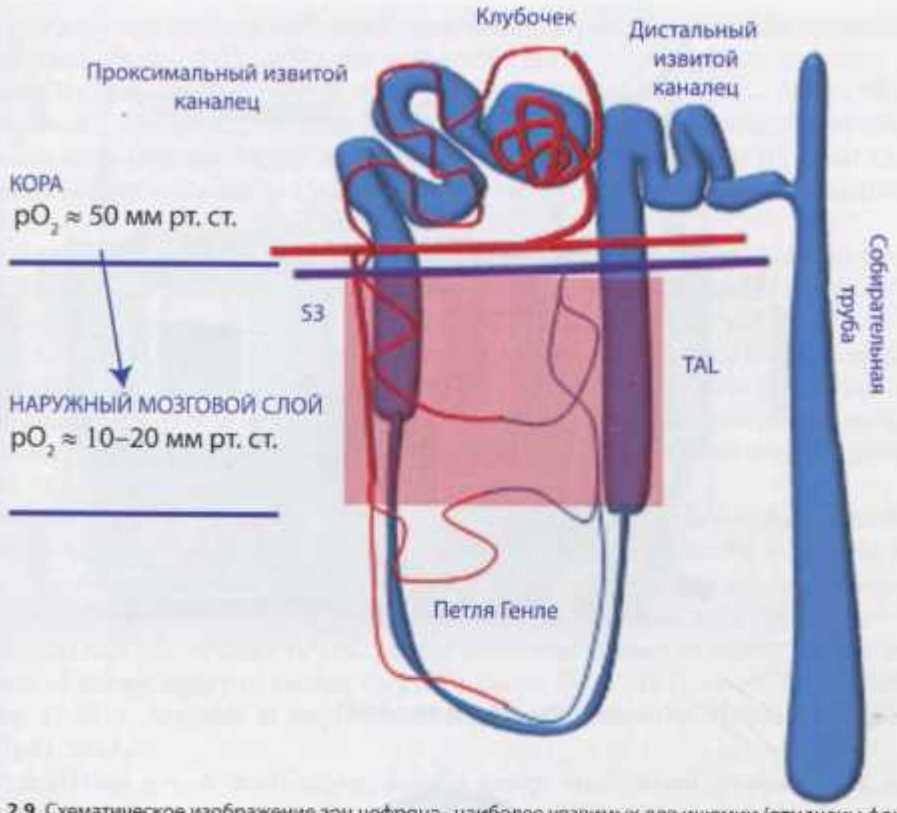


Рис. 2.9. Схематическое изображение зон нефрона, наиболее уязвимых для ишемии (отмечены фоном): прямого сегмента проксимального канальца (S3) и толстого восходящего колена петли Генле (TAL)



Рис. 4.3. Визуализация внутренней яремной вены

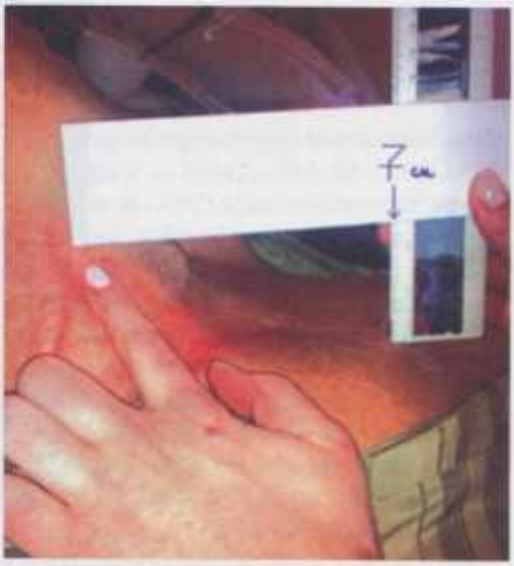


Рис. 4.4. Измерение югулярного венозного давления



Рис. 4.6. Монитор MARS



Рис. 5.3. Аппарат PRISMAFlex, «Гамбра Медикал»
(PRolonged Intensive Sorption Membrane Apheresis —
пролонгированный интенсивный сорбционно-мембранный аферез)

in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 2205–2211.
8. *Brater D.C.* Diuretic therapy // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 387–395.
9. *Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al.* REMEDIAL II investigators Renal insufficiency After Contrast Media Administration Trial N (REMEDIAL II) Renal Guard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1260–1269.
10. *Buffington D.A., Pino C.J., Chen L. et al.* Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS). A compact, cryopreservable extracorporeal renal replacement device. — Cell Med. — 2012. — Vol. 4. — P. 33–43.
11. *Bunchman T.E., Ferris M.E.* Management of toxic ingestions with the use of renal replacement therapy // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — № 4. — P. 535–541.
12. *Cheatham M.L., De Waele J.J., De Laet I. et al.* The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis // Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 37. — № 7. — P. 2187–2190.
13. *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 // Ann.Surg. — 2012. — Vol. 256. — № 1. — P. 18–24.
14. ClinicalTrials gov. A study to evaluate the safety and efficacy of AC607 for the treatment of kidney injury m cardiac surgery subjects (ACT-AKI). — NCT01602328. — May 17.2012. Available at http//clinicaltrials gov/ct2/show/NCT0l602328. Accessed July 21, 2013.
15. ClinicalTrials gov. A multi-center, parallel-group, randomized, double-blind, adaptive study investigating the safety and efficacy of THR-184 m patients at increased risk of de-veloping cardiac surgery associated-acute kidney mjury (CSA AKI). — NCT01830920. — April 10,2013. Available at http//clinicaltrials gov/ct2./show/NCT01830920. Accessed July 3, 2013.
16. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Int. Care Med. — 2008. — Vol. 34. — № 1. — P. 17–60.
17. *Demirkilic U., Kuralay E., Yenicesu M. et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery // J. Cardiac Surgery. — 2004. — Vol. 19. — P. 17–20.
18. *Doi K., Hu X., Yuen P.S.T., Leelahavanichkul A. et al.* AP214, an analogue of alpha-melanocyte-stimulatmg hormone, ameliorates sepsis-induced acute kidney injury and mortality // Kidney Int. — 2008. — Vol. 73. — P. 1266–1274.
19. *Döpp-Zemel D., Groeneveld A.B.* High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients // Am. J. Crit. Care. — 2013. — Vol. 22. — № 1. — P. 22–32.
20. *Eloot S., Van Biesen W., Dhondt A. et al.* Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. // Kidney Int. — 2007. — Vol. 73. — № 6. — P. 765–770.
21. *Fiaccadori E., Regolisti G., Cabassi A.* Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities // NDT Plus. — 2010. — Vol. 3. — P. 1–7.
22. *Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S. et al.* Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142. — P. 510–524.

23. *Gibney N., Hoste E., Burdmann E.A. et al.* Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — № 3. — P. 876–880.
24. *Haase N., Perner A., Hennings L.I. et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // B.M.J. — 2013. — Vol. 346. — f839.
25. *Ho K.M., Power B.M.* Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury // Anaesthesia. — 2010. — Vol. 65. — № 3. — P. 283–293.
26. *Hou Z.Q., Sun Z.X., Su C.Y. et al.* Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction // Cardiovasc. Ther. — 2013. — Vol. 31. — № 2. — P. 108–114.
27. *Jacob L., Heming N., Guidet B.* Hydroxyethyl starch and renal dysfunction // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. — 2007. — Vol. 9. — № 3. — P. 18–188.
28. *Kastrup M., Braun J., Kaffarnik M. et al.* Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients // World J. Surg. — 2013. — Vol. 37. — № 4. — P. 766–773.
29. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // Kidney Int. — 2012. — Vol. 2. — Suppl. — P. 1–138.
30. *Kivikko M., Lehtonen L.* Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure // Curr. Pharm. Des. — 2005. — Vol. 11. — № 4. — P. 435–455.
31. *Krenitsky J., Rosner M.H.* Nutritional Support for Patients with Acute Kidney Injury: How Much Protein is Enough or Too Much? // Practical Gastroenterology. — 2011. — Vol. 35. — № 6. — P. 28–42.
32. *Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E. et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care // Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 25. — P. 210–212.
33. *Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Tumlin J.A. et al.* Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Am. J. Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49. — № 1. — P. 56–68.
34. *Lauschke A., Teichgraber U.K., Frei U. et al.* «Low-dose» dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — P. 1669–1674.
35. *Li P.K., Burdmann E.A., Mehta R.L. et al.* Acute kidney injury: global health alert // Kidney Int. — 2013. — Vol. 83. — № 3. — P. 372–376.
36. *Lins R., Elseviers M.M., Van der Niepen P. et al.* Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24. — P. 512–518.
37. *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 // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38. — № 2. — P. 464–470.
38. *Martin C., Jacob M., Vicaut E. et al.* Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients // Anesthesiology. — 2013. — Vol. 118. — № 2. — P. 387–394.
39. Martindale: The Complete Drug Reference / Ed. S. Sweetman. — 37th ed. —Pharmaceutical Press, 2011. — 4142 p.

40. *Mentzer R.M. Jr., Oz M.C., Sladen R.N. et al.* Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49. — № 6. — P. 716–726.
41. *Mishra J., Mori K., Ma Q. et al.* Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-assosiated Lipocalin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 3073–3082.
42. *Mitaka C., Kudo T., Jibiki M. et al.* Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P. 745–751.
43. *Mohtons B.A., Dagher P.C., Sandoval R.M. et al.* siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatm induced acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 1754–1764.
44. *Palevsky P.M., Murray P.T.* Acute kidney injury and critical care nephrology // NephSAP. — 2006. — Vol. 5. — № 2. — P. 72–120.
45. *Perel P., Roberts I.* Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // Cochrane Database Syst. Rev. — 2012. — Vol. 6. — CD000567.
46. Pharmacotherapy handbook / Eds. B.G.Wells, J.T. DiPiro, T.L. Schwinghammer. — 7th ed. — McGraw-Hill Medical Publishing, 2008. — 1053 p.
47. *Pickkers P., Heemskerk S., Schouten J. et al.* Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial // Clin. Care. — 2012. — Vol. 16. — № 1. — R14.
48. *Raurich J.M., Ibanez J., Marse P. et al.* Resting energy expenditure during mechanical ventilation and its relationship with the type of lesion // JPEN J. Parenter Enteral Nutr. — 2007. — Vol. 31. — P. 58–62.
49. *Rodrigues F.B., Bruetto R.G., Torres U.S. et al.* Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — № 7. — e69998.
50. *Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D.* Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 1487–1491.
51. *Saw M.M., Chandler B., Ho K.M.* Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis // Anaesth. Int. Care. — 2012. — Vol. 40. — P. 17–32.
52. *Scheinkestel C.D., 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. — Vol. 19. — P. 909–916.
53. *Schetz M., Bove T., Morelli A. et al.* Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury // Int. J. Artif. Organs. — 2008. — Vol. 31. — P. 179–189.
54. *Seed C.R., Kiely P., Keller A.J.* Residual Risk of Transfusion Transmitted Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus and Human T Lymphotrophic Virus // Internal Medicine J. — 2005. — Vol. 35. — № 10. — P. 592–598.
55. *Singer P., Berger M.M., van den Berghe G. et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care // Clin Nutr. — 2009. — Vol. 28. — № 4. — P. 387–400.
56. Textbook of critical care / Eds. M.P. Fink, E. Abraham, J.-L.Vincent, P.M. Kochanek. — 5th ed. — Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005. — 2538 p.
57. *Thomas-Rueddel D.O., Vlasakov V., Reinhart K. et al.* Safety of gelatin for volume resuscitation — a systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. — 2012. — Vol. 38. — P. 1134–1142.

58. *Topol E.J.* Nesiritide — Not Verified // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — № 2. — P. 113–116.
59. *Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T. et al.* Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy // Am. Heart. J. — 2002. — Vol. 143. — P. 894–903.
60. *Tumlin J., Wall R., Williams W. et al.* Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — P. 1034–1040.
61. *Uehlinger D.E., Jakob S.M., Ferrari P. et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20. — P. 1630–1637.
62. *van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1359–1367.
63. *Venkataraman R., Kellum J.A.* Prevention of acute renal failure // Chest. — 2007. — Vol. 131. — P. 300–308.
64. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1301–1308.

Глава 6

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

6.1. Особенности острого повреждения почек у детей

Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова

Острое повреждение почек (ОПП) является глобальной проблемой в педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития ОПП у детей, многообразием причин и особенностями его течения с риском летальности и исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) уже в детском возрасте.

6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей

У детей в классификации p-RIFLE по A. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis et al. (2007), в отличие от классификации у взрослых, для оценки тяжести ОПП используются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч (у взрослых пациентов за 6 ч) (*табл. 6.1*).

R. Bellomo et al. (2004) назвали классификацию pRIFLE, образованную первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease). Критерии RIFLE, названные педиатрическими pRIFLE, приобрели законную силу для диагностики ОПП у детей в отечественной и зарубежной нефрологической практике.

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) в педиатрической модификации pRIFLE считают правильной стратификацию стадий от легкой Risk до тяжелой Failure, но не оценивают Loss, End-stage kidney disease собственно стадиями ОПП, а обоснованно относят их к хроническим исходам.

Таблица 6.1

Педиатрическая модификация pRIFLE критериев ОПП
(Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007)

Класс	Оцененный клиренс креатинина по формуле Schwartz (Ccr)	Диурез
Risk (риск)	Снижение на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 8 ч
Injury (повреждение)	Снижение на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 16 ч
Failure (недостаточность)	Снижение на 75% или < 35 мл/мин/1,73 м²	Диурез < 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Loss (потеря функции)	Персистирующая недостаточность > 4 нед.	
End stage renal disease (терминальная почечная недостаточность)	Персистирующая недостаточность > 3 мес.	

Расчетная СКФ в формуле Schwartz по клиренсу креатинина с учетом роста и почасовой диурез за 8 и 16 ч — стандартизированные показатели для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей. Формула Schwartz (Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A., 1976):

$$\text{клиренс креатинина } C_{Cr} = \frac{L}{Scr} \times K,$$

где *Scr* — креатинин сыворотки (мг/дл), L — рост (см), K — коэффициент, равный 0,45 для доношенных детей до 1 года; 0,33 — для недоношенных детей до 1 года; 0,55 — для девочек в возрасте 1–18 лет; 0,7 — для подростков мужского пола с 13 лет. *Примечание:* креатинин сыворотки **1 мг/дл** по SI равен **88 мкмоль/л** (фактор конверсии 88).

Учет диуреза за 8, 16, 24 ч и почасового диуреза — основные показатели для диагностики класса ОПП у детей (см. табл. 6.1). Нормальные значения СКФ, рас-

Таблица 6.2

Нормальные значения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных, детей и подростков
(Langlois V., 2008)

Возраст	Средние значения СКФ M ± m (мл/мин/1,73 м²)
29–34 нед. гестационного возраста, 1 нед. постнатального периода	15,3 ± 5,6
29–34 нед. гестационного возраста, 2–8 нед. постнатального периода	28,7 ± 13,8
29–34 нед. гестационного возраста, более 8 нед. постнатального периода	51,4
1 нед. мальчики и девочки (доношенные)	41 ± 15
2–8 нед. мальчики и девочки	66 ± 25
более 8 нед. мальчики и девочки	96 ± 22
2–12 лет мальчики и девочки	133 ± 27
13–21 лет мальчики	140 ± 30
13–21 лет девочки	126 ± 22

считанной по формуле Шварца, у новорожденных, детей и подростков приведены в *табл. 6.2* (Langlois V., 2008).

6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей

Частота ОПП у детей, находящихся в педиатрических реанимациях, составляет от 10% до 58%. Высокий процент развития ОПП отмечают у недоношенных детей и у детей, родившихся в тяжелой асфиксии, перенесших кардиохирургическое вмешательство, имеющих полиорганную недостаточность и сепсис.

Bresolin N. et al. (2013) у 126 детей, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, диагностировали ОПП в 46%, A. AlAbbas et al. (2013) у 122 новорожденных после кардиохирургической операции выявили развитие ОПП в 62%. В детском возрасте нередко возникает лекарственно-индуцированное ОПП. В исследовании М.А. Чемодановой (2012) установлено ОПП при экзогенных отравлениях у детей в 50,7%.

Перспективные эпидемиологические исследования ОПП активно проводятся у детей. S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают на то, что эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного заболевания к вторичному вследствие другого системного заболевания и его лечения. S.L. Goldstein (2012) представил динамику эпидемиологических исследований ОПП у детей (*табл. 6.3*).

Таблица 6.3

Эпидемиология острого повреждения почек у детей
(Goldstein S.L., 2012)

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
Williams D.M. et al. (2002)	1978–1988	Все госпитализированные	ГУС — 38%; онкология — 8%
	1988–1998		ГУС 22%; онкология — 17%
Hui-Stickle S. et al. (2005)	1999–2001	Все госпитализированные	ишемия — 21%; нефротоксины — 16%; болезни почек — 7%
Akcan-Arikan A. et al. (2007)	2005–2006	Педиатрические реанимации	пневмония — 33%; сепсис — 27%; кардиология — 10%
Ball E.F., Kara T. (2008)	2001–2006	Педиатрические реанимации, пациенты, получающие ЗПТ	кардиология — 58%; ГУС — 17%; сепсис — 13%

6.1.3. Этиология ОПП у детей

Andreoli S.P. (2009) описал наиболее частые причины ОПП у детей:

- преренальное повреждение (преренальное ОПП) ;
  - пониженный истинный внутрисосудистый объем;
  - пониженный эффективный внутрисосудистый объем;

- интраренальное повреждение (ренальное ОПП);
  - острый тубулярный некроз (вазомоторная нефропатия);
    - гипоксическое/ишемическое повреждение;
    - вызванный медикаментами;
    - опосредованный токсином;
    - эндогенные токсины — гемоглобин, миоглобин;
    - экзогенные токсины — этиленгликоль, метанол;
  - мочекислая нефропатия и синдром лизиса опухоли;
  - интерстициальный нефрит;
    - вызванный лекарствами;
    - идиопатический;
  - гломерулонефрит (быстро прогрессирующий нефритический синдром);
  - сосудистые повреждения;
    - ренальный артериальный тромбоз;
    - ренальный венозный тромбоз;
    - кортикальный некроз;
    - гемолитико-уремический синдром;
  - гипоплазия/дисплазия без или с обструктивной уропатией;
    - идиопатическая;
    - внутриутробный контакт с нефротоксическими лекарствами;
  - наследственное заболевание почек;
    - аутосомно-доминантный поликистоз почек;
    - аутосомно-рецессивный поликистоз почек;
    - синдром Альпорта;
    - серповидно-клеточная анемия;
    - ювенильный нефронофтиз;
  - обструктивная уропатия/повреждение нижних отделов мочевых путей;
    - обструкция в единственной почке;
    - билатеральная уретерообструкция;
    - уретральная обструкция;
    - разрыв мочевого пузыря.

Общепринято выделять причины ОПП: преренальные, ренальные и постренальные. *Преренальные причины* ОПП: снижение истинного внутрисосудистого объема. *Ренальные причины* ОПП: острый канальцевый некроз, вызванный гипоксией/ишемией, лекарствами, токсинами; мочекислая нефропатия и синдром лизиса опухоли; интерстициальный нефрит, лекарственно обусловленный или идиопатический; гломерулонефриты; сосудистые повреждения — тромбоз почечной артерии и вены, ГУС; гипоплазия/дисплазия почек; наследственные заболевания почек (аутосомно-доминантный поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, синдром Альпорта, серповидно-клеточная анемия, ювенильный нефронофтиз). *Постренальные причины* ОПП: обструкция в единственной почке, двусторонняя уретеральная обструкция, уретральная обструкция, разрыв мочевого пузыря.

S.P. Andreoli (2009) выявлены возрастные различия. Так, у детей до 2 лет развитие ОПП чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксически-ишемическим повреждением, обструктивной уропатией, дисплазией почек, а у детей и подростков 12–18 лет ОПП чаще диагностируют

Классиф

Вид почечного повреждения
Преренальное ОПП
Острый канальцевый некроз
Острый интерстициальный нефрит
Канальцевая обструкция
Гиперчувствительные ангииты
Тромботическая микроангиопатия

при быстро прогрес
циальном нефрите,
ческом повреждени

М.А. Чемоданов
у детей, протекающ
воспалительными п
лекарств (21%), веще
опиаты, 15,8%), алко
ми отравлениями ле
никают тубулоинтер
турией, гипостенур
глюкозурией с ОПП

Porter G.A., Paln
препараты по механ

6.1.4. Диагности

Креатинин сыво
нина с учетом роста
тели для диагностик

Таблица 6.4

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП
(Porter G.A. et al., 2003)

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин С, такролимус, эстрогены, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин. НПВП, рентгенконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатина, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: ципрофлоксацин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин. НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенопрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак. Рентгенконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, системных васкулитах, интерстициальном нефрите, обструктивной уропатии, токсическом и гипоксически-ишемическом повреждении.

М.А. Чемодановой (2012) показано, что в этиологической структуре отравлений у детей, протекающих с ОПП, преобладают отравления нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (26,3%), смесью лекарств (21%), веществами наркотического действия (каннабиноиды, амфетамины, опиаты, 15,8%), алкогольными напитками (7,9%). У детей и подростков с экзогенными отравлениями лекарственными средствами и тяжелыми металлами в 96% возникают тубулоинтерстициальные поражения, характеризующиеся полиурией, никтурией, гипостенурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией, глюкозурией с ОПП в 50,7% (Чемоданова М.А., 2012).

Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L. (2003) классифицировали лекарственные препараты по механизмам развития ОПП (*табл. 6.4*).

6.1.4. Диагностика ОПП у детей

Креатинин сыворотки крови и расчетная СКФ по клиренсу эндогенного креатинина с учетом роста по формуле Schwartz, почасовой диурез — стандартные показатели для диагностики ОПП у детей.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011) у пациентов с риском ОПП следует проводить мониторирование в сыворотке крови креатинина и объема мочи (нет степени). Частота и продолжительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации (нет степени). Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Acute Kidney Injury, 2012).

Исследования показывают, что концентрация кретинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП, является маркером повреждения на более поздних его стадиях. Z. Al-Ismaili и соавт. (2011) считают креатинин сыворотки крови функциональным маркером СКФ, его повышение возникает тогда, когда существенное почечное повреждение уже произошло и большая степень фильтрационной способности утрачена. Это представляет собой главную проблему ранней диагностики ОПП у детей. Биомаркер определяют как характеристику, которая объективно измеряется и оценивается индикатором нормального биологического процесса, патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию.

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) рекомендуют проявлять большую осторожность и проводить «перспективное» исследование биомаркера. Последнее выполняется за счет выявления сильной связи с известными клиническими параметрами до принятия биомаркера как конечного показателя. Как только новый кандидат-биомаркер (такой как протеин) идентифицирован, его надо оценить тщательным образом поэтапно, прежде чем использовать в клинике на людях. Серия событий, ведущих к использованию нового биомаркера у постели больного, может называться как «развитие биомаркера». В *табл. 6.5* представлены фазы развития биомаркера по Z. Al-Ismaili., A. Palijan., M. Zappitelli (2011), модификация S.G. Coca. (2008).

Во время исследования биомаркера на фазе 2 (трансляционной) биомаркер оценивается по его способностям выявлять наличие или отсутствие заболевания,

Таблица 6.5

Предлагаемые фазы развития биомаркера
(Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M., 2011), модификация (Coca S.G., 2008)

Цели	Фаза	Цели для биомаркера
Фаза выявления	1	Идентифицировать направление для биомаркера ОПП. Определить приоритетные идентифицированные направления
Трансляционная фаза	2	Оценить диагностическую точность. Оценить способность отличать ОПП от не ОПП
	3	Оценить способность биомаркера выявить доклинические характеристики ОПП или другие характеристики ОПП (например, тяжесть заболевания, прогноз). Определить критерии для положительного скрининг-теста
Стадия валидности	4	Определить оперативные характеристики скрининг-теста, основанного на биомаркере в соответствующей группе лиц, за счет определения скорости выявления и ошибочной скорости (перспективное исследование)
	5	Оценить снижение заболеваемости и смертности при ОПП по данным скрининг-теста (воздействие на население)

а во время фаз 3 или 4 диагностировать болезни на клинически соответствующей временной точке (до повышения креатинина сыворотки). В фазе 5 оценивается снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ОПП. Успех биомаркера в выполнении этих задач измеряется по его диагностическим характеристикам: как чувствительность и специфичность, положительное и отрицательное значение для предсказания ОПП (Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M., 2011).

В результате многочисленных исследований определены биомаркеры ранних стадий ОПП у детей: в крови — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) и цистатин С (Cystatin C), в моче — NGAL, интерлейкин-18 (IL-18) и молекула 1 почечного повреждения (KIM-1).

Цистатин С (Cystatin C) в крови. Известно, что цистатин С — белок с молекулярной массой 13 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируется ядросодержащими клетками, фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется. Таким образом, концентрация креатинина в крови определяется в первую очередь СКФ. Сывороточный цистатин С оценивался как потенциальный ранний биомаркер ОПП. По данным современных исследований, цистатин С не является непосредственным маркером почечного тубулярного повреждения при ОПП у детей, а скорее альтернативным креатинину, более точным тестом для оценки скорости клубочковой фильтрации (Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M., 2011).

Нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокаин (Neutrophil geletinase-associated lipocalin — NGAL). NGAL — белок с молекулярной массой 25 кДа, секретируется активированными нейтрофилами и многими клетками. NGAL фильтруется в клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона.

В исследовании M. Benzer, H. Alpay, O. Baykan и соавт. (2012) показана диагностическая значимость мочевого NGAL и NGAL/Cr-индекса на ранних стадиях ОПП у детей. A. Peco-Antic, I. Vukicevic, J. Kotur и соавт. (2012) у 107 пациентов, находившихся в кардиальной хирургии, выявили развитие ОПП в 11% случаев. Авторы отметили повышение сывороточного и мочевого NGAL уже через 2–6 ч после оперативного вмешательства и сделали вывод, что NGAL является ранним маркером ОПП.

Интерлейкин-18 (Urinary interleukin-18, IL-18). Известно, что IL-18 — противовоспалительный цитокин, у больных с острым тубулярным некрозом обнаруживают высокие концентрации IL-18 в моче.

K. Washburn, M. Zappitelli, A Arican. и соавт. (2008) установили, что пиковые концентрации IL-18 в моче повышались с возрастанием тяжести ОПП у критически больных детей (некардиологических), но плохо работали как ранний прогностический фактор ОПП. Кроме этого, IL-18 в моче повышался значительно у детей, у которых диагностировали сепсис.

Молекула 1 почечного повреждения (Kidney injury molecule-1, KIM-1) (104 кДа) представляет собой трансмембранный гликопротеин, тип 1. Экстрацеллюлярный домен имеет характеристики, говорящие о том, что KIM-1 вовлекается во взаимодействие «клетка–клетка» или «клетка–матрица». Исследования, которые проводились после кардиохирургических операций у детей, показали высокую чувствительность мочевого KIM-1 для выявления последующей ОПП (Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M., 2011).

Печеночного типа протеин, связывающий жирные кислоты (Liver fatty-acid-binding protein, L-FABP). Клетки проксимальных канальцев экспрессируют L-FABP,

который помогает транспортировать и участвует в метаболизме мочевых фильтруемых свободных жирных кислот. В настоящее время для стандартных клинических баз измерение L-FABP у детей все еще не является общедоступным. Ivanisevic I. и соавт. (2013) у детей после перенесенной операции на сердце диагностировали ОПП на ранних стадиях с помощью биомаркера повреждения — мочевого L-FABP. Авторы считают мочевой L-FABP более ранним, чем сывороточный креатинин, диагностическим критерием ОПП у детей через 2, 6, 48 ч после операции (Ivanisevic I. et al., 2013).

D.J. Askenazi (2012), поставив вопрос «Готовы ли вы использовать в клинике биомаркеры ОПП?», отвечает, что биомаркеры мочи и крови могут дать более точные данные, чем креатинин, для раннего обоснования диагноза ОПП у детей, но необходима дальнейшая работа, прежде чем их можно будет внедрить в клиническую практику, необходимы крупномасштабные многоцентровые исследования для проверки биомаркеров ОПП у детей.

Продолжается поиск новых биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью для раннего выявления, оценки степени тяжести и исхода ОПП у детей. Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) рекомендуют с целью раннего установления ОПП у пациентов учитывать биомаркеры функции (креатинин, цистатин С и СКФ) и биомаркеры повреждения (NGAL, KIM-1, L-FABP). Такой подход позволит осуществлять диагностику и терапию на ранней стадии ОПП у детей на основе структурных или функциональных критериев. Для адекватной терапии ОПП у детей требуется разработка чувствительных маркеров повреждения. С целью оптимизации ранней диагностики и лечения детей с ОПП многие авторы рекомендуют проведение многоцентровых клинических исследований уринарных биомаркеров (NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP).

6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей

В соответствии с классификацией ОПП у детей по pRIFLE (Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007) проводится определение степени тяжести. Для оценки тяжести ОПП у детей используют стандартизированные показатели: СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанную по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч.

Оценка степени тяжести ОПП у детей осуществляется в динамике основного заболевания, так как возможен прогрессирующий переход в более тяжелые стадии ОПП. По данным педиатрических отделений интенсивной терапии, у детей с ОПП различной этиологии чаще устанавливают классы: риск, повреждение, недостаточность.

Ретроспективное исследование, проведенное A. AlAbbas и соавт. (2013) у 122 новорожденных после кардиохирургической операции, указывает на высокую частоту развития ОПП в 62%. У 76 детей в возрасте до 28 дней после операции установлены ОПП класса 1 (29%), класса 2 (25%), класса 3 (46%) с риском летального исхода при тяжелых стадиях ОПП.

Представляется показательным исследование N. Bresolin, A. Bianchini, C. Haas (2013), демонстрирующее динамику прогрессирования тяжести ОПП у детей в отделении интенсивной терапии. Авторы проводили исследование у 126 детей, из них

у 84 (66,7%) при поступлении не отмечено признаков ОПП, однако в дальнейшем у 16 детей (19%) диагностировано ОПП класса «риск» у 6, «повреждение» у 5, «недостаточность» у 5. Из 42 детей, поступивших с ОПП (у 26 класс «риск», у 12 «повреждение», у 4 «недостаточность»), отмечен прогрессирующий переход в более тяжелые стадии ОПП. Из 26 детей с ОПП класса «риск» в динамике у 5 констатировано «повреждение» (19,2%), у 5 «недостаточность» (19,2%). Летальные исходы у детей с ОПП отмечались чаще, чем без ОПП (Bresolin N., Bianchini A., Haas C., 2013).

Большинство исследований посвящено изучению особенностей развития, течения ОПП у детей, находившихся в отделениях интенсивной терапии, после кадиохирургических вмешательств; редко предметом специального исследования являлась оценка степени тяжести ОПП у детей с отравлениями.

М.А. Чемодановой (2012) у 38 детей с острым повреждением почек, развившимся при экзогенных отравлениях, установлены классы: «риск» в 44,7%, «повреждение» в 18,4%, «недостаточность» в 34,2%, «утрата функции» в 2,6%. Класс «риск» установлен у 17 детей при отравлениях смесью лекарств, НПВП/ННА, наркотическими препаратами (амфетаминами, каннабиноидами, опиатами), противосудорожным препаратом (карбамазепином), тяжелыми металлами (свинцом). Класс «повреждение» диагностирован у 7 детей при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином и смесью НПВП/ННА), смесью лекарств, алкоголем, наркотическими препаратами. Класс «недостаточность» диагностирован у 13 детей при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином, нимесулидом и смесью НПВП/ННА), алкоголем (энергетическими напитками), наркотическими препаратами (опиатами), бензином, смесью лекарств, антибактериальным препаратом (гентамицином), тяжелыми металлами (кадмием). Класс «утрата функции почек» диагностирован у пациента с отравлением грибами. ОПП класса «риск» чаще развивалось у детей с отравлениями смесью лекарств (35,3%), классов «повреждение» и «недостаточность» — с отравлениями НПВП/ННА (42,8 и 30,7% соответственно) ($p < 0,05$) (Чемоданова М.М., 2012).

В многочисленных работах обоснована необходимость раннего выявления причин развития ОПП у детей, поступивших в отделения интенсивной терапии, мониторинг часового объема мочи, креатинина в крови и СКФ по Schwartz для стратификации тяжести ОПП по p-RIFLE.

6.1.6. Терапия ОПП у детей

Стратегия терапии строится с учетом основного заболевания и степени тяжести ОПП у детей. M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что в настоящее время не существует единой стратегии терапии ОПП у детей, отсутствие консенсуса является результатом неспособности выявлять ОПП на достаточно раннем этапе развития. Авторы предлагают общую стратегию ведения детей с ОПП:

- лечение основного заболевания;
- коррекция электролитных нарушений;
- предупреждение/управление перегрузкой жидкости;
- предупреждение дальнейшего повреждения почки;

- обеспечение адекватным питанием;
- дозирование лекарств;
- заместительная почечная терапия.

Исход ОПП у детей во многом определяется адекватной и своевременной терапией основного заболевания. В случаях развития ОПП у детей при системных заболеваниях и как последствие новых видов лечения (трансплантация костного мозга, печени, операция на сердце) требуются более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная заместительная почечная терапия диализом.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) у пациентов на любой стадии ОПП показано обеспечение калорий на уровне 20–30 ккал/сут и дозирование белка. Пациентам с ОПП, не нуждающимся в ЗПТ, рекомендовано назначать 0,8–1,0 г/кг/сут; пациентам, получающим ЗПТ, — 1,0–1,5 г/кг/сут; пациентам, получающим продолжительную ЗПТ, — максимально 1,7 г/кг/сут (KDIGO:AKI, 2012).

Терапия ОПП без диализа. Оценка состояния внутрисосудистого объема важна для диагностики обратимости ОПП с помощью введения жидкости. Поддержание состояния внутрисосудистого объема может предотвратить прогрессирование «преренальной ОПП» до острого тубулярного некроза. M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) подчеркивают, что назначение жидкости детям с ОПП управляется индивидуальной клинической ситуацией. Безопасным стартующим моментом является восполнение потерь жидкости (400 мл/м^2 поверхности тела для больных с нормальной температурой, больше — для больных, имеющих повышение температуры тела, а меньше — для вентилируемых больных, которые имеют более низкие респираторные потери), плюс восстановление текущих потерь (уринарные, гастроинтестинальные, респираторные). Такое назначение жидкости адекватно для больных, которым требуется ее ограничение, но может оказаться недостаточным при остром снижении объема. Восполнение объема циркулирующей крови важно для больных с острой гиповолемией и септическим шоком. При отсутствии гиповолемии жизненно важным является тщательный расчет равновесия жидкостей путем мониторинга объема выделенной мочи и введенной пациенту жидкости. Перегрузка в жидкости — самостоятельный фактор риска смертности критических больных с ОПП (Zappitelli M., Goldstein S., 2009).

KDIGO (2012) предлагают не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом. KDIGO (2012) рекомендуют не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП.

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что практика использования фуросемида (лазикса) как интермитирующий болюс или длительная инфузия (0,1–0,3 мг/кг/ч) обладает потенциалом для поддержания диуреза у больных детей с риском развития анурии.

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) рекомендуют детям с олиго-/анурической почечной недостаточностью или острым тубулярным некрозом не назначать препараты калия или фосфатов, если у них не выявлена гипокалиемия или гипофосфатемия, но даже если выявлена, назначать с большой осторожностью. Прием натрия следует ограничить вместе с ограничением жидкости, чтобы предотвратить задержку натрия и жидкости, развитие последующей артериальной гипертензии. Наоборот, пациенты с ОПП, индуцированным лекарственной нефротоксичностью и проявляющимся интерстициальным нефритом, часто демонстрируют полиурию, что по-

мещает их в группу риска в отношении тяжелых потерь жидкости и электролитов. Таким пациентам показаны восполнение потерь жидкости и коррекция электролитных нарушений.

Необходимо проводить контроль калия в крови, ЭКГ-мониторинг и терапию гиперкалиемии при ОПП у детей.

В случаях снижения СКФ менее 50% от нормы детям с ОПП следует снизить дозу антибиотиков для предупреждения прогрессирования уже имеющегося повреждения.

Заместительная почечная терапия при ОПП у детей. В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) острая заместительная почечная терапия диализом должна быть начата немедленно, как только у пациента выявлены опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, кислотно-основного состояния. Показания для проведения ЗПТ при ОПП у детей — это гиперкалиемия, тяжелая гиперфосфатемия (особенно если сопровождается гипокальциемией), некомпенсированный метаболический ацидоз, перегрузка жидкостью, высокие уровни мочевины и креатинина в крови.

В *табл. 6.6* представлены различные положительные и отрицательные моменты методов острой заместительной почечной терапии при ОПП у детей (Zappitlli M., Goldstein S., 2009).

KDIGO (2012) рекомендовано не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или уменьшения длительности и частоты процедур диализной терапии при ОПП. ЗПТ диализом следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента.

Таблица 6.6

Виды острой заместительной почечной терапии
(Zappitlli M., Goldstein S., 2009)

Вид лечения	Преимущества	Недостатки
Интермитирующий гемодиализ	Короткое время лечения	Необходим сосудистый доступ
		Гемодинамическая нестабильность
	Точная ультрафильтрация	Гепариновая антикоагуляция
Перитонеальный диализ	Нет необходимости для сосудистого доступа	Менее эффективен, чем гемодиализ/продолжительная ЗПТ
	Необходимость в минимальном оборудовании	Вариабельная ультрафильтрация. Зависимость от артериального давления, введения катетера и его функционирования
	Необходимость в минимальной подготовке	
	Возможен для детей до 1 года	
	Длительное лечение	
Продолжительная ЗПТ	Точная ультрафильтрация, которая может изменяться в зависимости от артериального давления пациента	Необходим сосудистый доступ
	Меньшие цикловые объемы	
	Цитратная антикоагуляция	

6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) считают, что благодаря стандартизации определений и классификации ОПП у детей наше понимание в плане заболеваемости и риска плохого исхода расширилось за последние годы.

Острое почечное повреждение с различной этиологичной структурой у детей характеризуется исходом в полное выздоровление, выздоровление с дефектом или в терминальную почечную недостаточность. А.В. Смирновым и соавт. (2009) представлены исходы ОПП у взрослых пациентов (*табл. 6.7*).

Результаты исследований A. AlAbbas et al. (2013) и N. Bresolin, A. Bianchini, C. Haas (2013) дают основание считать ОПП у новорожденных после кардиохирургических операций и у тяжелобольных детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, независимым фактором риска летальности.

S.P. Andreoli (2009), обсуждая клиническую эволюцию ОПП у детей, подчеркивает значение характера основного заболевания почек в прогнозе исхода ОПП. Дети с ОПП, обусловленным гипоксическими/ишемическими инсультами, гемолитико-уремическим синдромом, острым и быстропрогрессирующим нефритом, чаще демонстрируют олигурию или анурию (объем мочи менее 500/24 ч у старших детей и объем мочи менее 0,5–1,0 мл/кг/ч у детей раннего и грудного возраста). Дети с острым интерстициальным нефритом, лекарственной нефротоксичностью (включая аминогликозидную нефротоксичность и контраст-индуцированную нефропатию), синдромом лизиса опухоли чаще демонстрируют ОПП при нормальном объеме мочи. Смертность детей при неолигурической ОПП значительно ниже, чем при остром почечном повреждении, протекающим с олигурией (Andreoli S.P., 2009).

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают на рост частоты случаев ОПП и ХБП у детей, которая остается малоизученной. Именно точная идентификация пациентов с ОПП в соответствии с классификацией pRIFLE обеспечивает фундамент для продолжительных исследований по определению риска исхода в ХБП после перенесенного ОПП. Степень выраженности и продолжительность ОПП у детей являются решающими факторами для прогрессирования в ХБП.

У детей, перенесших ОПП, диагностируют восстановление функции или сниженную функцию почек, недостаточность или утрату функции почек, требующую заместительную почечную терапию диализом.

Таблица 6.7

Исходы ОПП

(Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г., 2009)

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров почечного повреждения
Выздоровление с дефектом	А. Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б. Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (15 мл/мин < СКФ < 89 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

М.А. Чемодановой (2012) показаны исходы ОПП при экзогенных отравлениях у 38 детей: выздоровление — в 57,9%, ХБП — в 39,5%, летальный исход — в 2,6%. При сравнительном исследовании установлено, что достоверно чаще выявлен исход в ХБП у детей с экзогенными отравлениями, протекающими с ОПП (39,5%), в отличие от детей без ОПП (16,2%) ($p < 0,05$).

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) рекомендуют детям, проходившим лечение в неонатальных и педиатрических интенсивных отделениях, после эпизода ОПП находиться под врачебным наблюдением в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП. Авторы уверены в том, что мониторинг функции почек у детей, перенесших ОПП, позволит выявить прогрессирование в ХБП и оптимизировать лечение (Goldstein S.L, Devarajan P., 2011).

В педиатрической нефрологической практике часто используемые маркеры ХБП — формулы для оценки СКФ и измерение протеинурии. Принято считать, что снижение СКФ и протеинурия (альбуминурия и микроальбуминурия) являются показателем перехода ОПП в ХБП у детей. В настоящее время биомаркеры повреждения проверяют на их способность стратифицировать пациентов, которые имеют большой риск перехода ОПП в ХБП.

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011), Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) подчеркивают, что биомаркеры ОПП активно выдвигаются как ранние индикаторы для диагностики, дифференциальной диагностики причин и прогноза ОПП, исхода в ХБП у детей.

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают на свойства, которыми должны обладать биомаркеры, для оценки перехода ОПП в ХБП у детей: неинвазивность, простота в выполнении, биологическая вероятность, чувствительность, широкий динамичный диапазон, специфичность, мониторинг прогрессирования заболевания и ответа на вмешательство, прогноз прогрессирования в ХБП.

Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) подвели итог по результатам 49 опубликованных и отобранных в случайном порядке плацебо-контролируемых исследований (и только одно из них в педиатрической популяции) по лечению ОПП у пациентов без использования диализа. Авторы предлагают, чтобы в исследованиях на ранней стадии ОПП биомаркеры повреждения и выздоровления оценивались как измерения краткосрочных результатов (до 7 дней), биомаркеры функции (креатинин сыворотки крови, цистатин С и СКФ) оценивались как среднесрочные результаты (от 7 дней до 3 месяцев), а долгосрочные результаты (например, летальность и выживаемость без диализа) оценивались не как первичные, а как вторичные результаты; для прогнозирования долгосрочных результатов могут быть использованы биомаркеры повреждения или функции.

Стратегия ведения детей после ОПП, рекомендованная ведущими нефрологическими школами, должна быть внедрена в практическое здравоохранение: продолжительное в течение 5 лет диспансерное наблюдение педиатром-нефрологом детей после ОПП с контролем функции почек. При прогрессировании ОПП диагноз ХБП у детей устанавливают с учетом диагностических критериев. Стратификацию степеней тяжести ХБП у детей, перенесших ОПП, следует проводить в соответствии с международными (K/DOQI, 2002) и национальными (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., 2012) рекомендациями.

В классификации ОПП у детей по p-RIFLE стандартизированы определение, диагностические критерии, стратификация тяжести. Мы считаем необходимым ши-

рокое внедрение в отечественную педиатрическую нефрологическую практику терминологии и классификации ОПП по p-RIFLE с целью своевременной диагностики, стратификации степени тяжести ОПП и обоснования адекватной терапии. Назначение своевременной терапии основного заболевания и ОПП у детей во многом решает проблему прогноза. Важнейшее значение имеет предотвращение развития ОПП у детей, что позволит свести к минимуму заболеваемость ОПП и смертность, прогрессирование в ХБП.

Литература

1. *Савенкова Н.Д., Чемоданова М.А., Панков Е.А.* Острое повреждение почек у детей // Нефрология. — 2013. — Т. 17. — № 4. — С. 26–35.
2. *Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт.* Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. — 2012. — Т. 16. — № 1. — С. 89–115.
3. *Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г.* Острое повреждение почек — новое понятие в нефрологии // Клин. нефрология. — 2009. — № 1. — С. 11–15.
4. *Чемоданова М.А.* Частота и характер поражения почек при отравлениях и у детей и подростков: Дис. … канд. мед. наук. — СПб., 2012.— 23 с.
5. *AlAbbas A., Campbell A., Skippen P. et al.* Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study // Pediatr. Nephrol. — 2013. — Vol. 28. — № 7. — P. 1127–1134.
6. *Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury // Kidney Int. — 2007. — T. 71. — № 10. — P. 1028–1035.
7. *Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M.* Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application // Pediatr. Nephrol. — 2011. — T. 26. — № 1. — P. 29–40.
8. *Andreoli S.P.* Clinical evaluation of acute kidney injury in children // Pediatric Nephrology / Eds. E.D Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa. — Springer Verlag, 2009. — Vol. 2. — P. 1603–1618.
9. *Askenazi D.J.* Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? // Pediatr. Nephrol. — 2012. — Vol. 27. — P. 1423–1425.
10. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P.* (ADQI 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. — Vol. 8. —№ 4. — P. 204–212.
11. *Benzer M., Alpay H., Baykan O. et al.* Early detection of acute kidney injury. Is it possible? // Pediatr. Nephrol. — 2012. — Vol. 27. — № 9. — P. 1619.
12. *Bresolin N., Blanchini A.P., Haas C.A.* Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit // Pediatr. Nephrol. — 2013. — Vol. 28. — № 3. — P. 485–492.
13. *Coca S.G., Parikh C.R.* Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — № 3. —P. 481–490.
14. *Endre Z.H., Pickering J.W.* Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies // Pediatr. Nephrol. — 2013. — Vol. 28. — № 2. — P. 207–217.

15. *Goldstein S.L., Devarajan P.* Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // Pediatr. Nephrol. — 2011. — Vol. 26. — № 1. — P. 29–40.
16. *Goldstein S.L.* Acute kidney injury in children and its Potenttial Consequences in Adulthood // Blood Purif. — 2012. — Vol. 33. — P. 131–137.
17. *Ivanisevic I., Peco-Antic A., Vukicevic I. et al.* L-FAB can be an early marker of acute kidney injury in children // Pediatr. Nephrol. — 2013. — Vol. 28. — P. 963–969.
18. 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. — P. 1–126.
19. *Langlois V.* Laboratory evaluation at different ages // Comprehensive Pediatric Nephrology / Eds. D.E. Geary, F. Schaefer. — MOSBY, 2008. — P. 39–54.
20. *Peco-Antic A., Vukicevic I., Kotur J. et al.* Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery // Pediatr. Nephrol. — 2012. — Vol. 27. — № 9. — P. 1620.
21. *Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L.* Clinical relevance // Clinical nephrotoxines: Renal injury from drugs and chemicals nephrotoxines / Eds. M.E. De Broe, G.A. Porter, W.M. Bennett, G.A. Verpooten. — Kluwer Academic, 2003. — P. 3–20.
22. *Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A.* A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine // Pediatrics. — 1976. — Vol. 58. — № 2. — P. 259–263.
23. *Washburn K.K., Zapitelli M., Arican A.A. et al.* Urinary interleukin-18 is an acute injury biomarker in critically ill children // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 566–572.
24. *Zappitelli M., Goldstein S.* Management of acute kidney failure // Pediatric Nephrology / Eds. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa. — Springer Verlag, 2009. — Vol. 2. — P. 1618–1628.

6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе

А.Ш. Румянцев

6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис

Сепсис является одной из важных проблем современной медицины, так как его распространенность и летальность достаточно высоки даже в странах с высоким уровнем развития медицины. Так, в США с 1979 по 2000 год ежегодное увеличение частоты развития сепсиса составило 8,7%, а в настоящее время его распространенность достигает 240,4 случаев на 100 000 населения в год. Летальность от тяжелого сепсиса — 28,6%, или 251 000 случаев в год (Martin G.S. et al., 2003). Стоимость одного дня госпитализации пациента с сепсисом в Великобритании превышает 1080 долларов США, а ежегодные экономические затраты на лечение сепсиса в США составляют 16,7 млрд долларов (Angus D.C., Wax R.S., 2001). Частота ОПП увеличивается параллельно тяжести течения заболевания: у 19% пациентов — с сепсисом, у 23% — с тяжелым сепсисом и у 51% — с септическим шоком.

Международная терминология в отношении дефиниции «сепсис» была принята на согласительной конференции Американского общества торакальных хирургов и врачей медицины экстренных состояний (Bone R.C. et al., 1992). Обсуждались

и были приняты определения и количественные критерии, которые позволяют поставить диагноз «сепсис», а также выделены стадии его развития.

1. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) — системная воспалительная реакция на различные повреждающие воздействия. Проявляется двумя или более признаками:
   - ректальная температура выше 38 °С или ниже 36 °С;
   - частота сердечных сокращений больше 90 в 1 мин;
   - частота дыхания больше 20 в 1 мин или $PaCO_2$ < 32 мм рт. ст.;
   - лейкоцитоз (> 12 × 10^9/л), лейкопения (< 4 × 10^9/л) или нормальное количество лейкоцитов при количестве незрелых форм > 10%.
2. Сепсис — системная реакция в ответ на инфицирование. Для подтверждения диагноза необходимо сочетание признаков ССВР и наличие инфекционного очага.
3. Тяжелый сепсис — сепсис, сопровождающийся нарушением функции органов, гипоперфузией или артериальной гипотензией. Гипоперфузия может включать в себя лактацидоз, олигурию или острое нарушение сознания.
4. Септический шок — сепсис с артериальной гипотензией и нарушениями перфузии (могут включать в себя лактацидоз, олигурию или острое нарушение сознания), несмотря на адекватное возмещение объема жидкости. У больных, получающих инотропные препараты или вазопрессоры, может не быть артериальной гипотензии к моменту регистрации расстройств перфузии.
5. Синдром полиорганной недостаточности — нарушение функции органов у остро заболевшего пациента, при которых гомеостаз невозможно поддерживать без активной терапии.

Выделение такого понятия, как ССВО, а также вышеуказанных стадий явилось особенно важным для клинической практики. Было показано, что ССВО является универсальной системной неспецифической ответной реакцией организма на интенсивное повреждающее воздействие любой природы, в том числе и небактериальной. При этом на начальных этапах своего развития ССВО может иметь защитный характер и становится опасным для пациента только в тех случаях, когда выходит из-под контроля иммунной системы. При отсутствии адекватной терапии ССВО может перерасти в сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и закончиться летальным исходом.

В дальнейшем к критериям непосредственно диагноза «сепсис» отнесли доказанную или предполагаемую инфекцию в сочетании со следующими количественными критериями (Levy M.M. et al., 2003).

1. Общие проявления:
   - лихорадка (ректальная температура > 38,3 °С) или гипотермия (ректальная температура < 36 °С);
   - тахикардия > 90 в 1 мин;
   - одышка;
   - нарушения сознания;
   - выраженные отеки или положительный водный баланс (> 20 мл/кг за 24 ч);
   - гипергликемия (концентрация глюкозы в плазме > 7,7 ммоль/л при отсутствии сахарного диабета).

2. Показатели воспаления:
   - лейкоцитоз (> 12 × 10^9/л);
   - лейкопения (< 4 × 10^9/л);
   - нормальное количество лейкоцитов при количестве незрелых форм > 10%;
   - высокая концентрация С-реактивного белка;
   - высокая концентрация прокальцитонина.
3. Гемодинамические показатели:
   - артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст., среднее гемодинамическое АД < 70 мм рт. ст., или снижение систолического АД более чем на 40 мм рт. ст.).
4. Показатели органной дисфункции:
   - артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 < 300);
   - остроразвившаяся олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение не менее 2 ч при условии адекватного восполнения водного баланса);
   - повышение креатинина сыворотки крови более чем на 44,2 мкмоль/л в сутки;
   - нарушения коагуляции (международное нормализованное отношение > 1,5);
   - парез кишечника;
   - тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 100×10^9/л);
   - гипербилирубинемия (общий билирубин плазмы > 70 мкмоль/л).
5. Показатели нарушения тканевой перфузии:
   - гиперлактатемия (> 1 ммоль/л);
   - нарушение заполнения капилляров или петехии.

6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе

В большинстве случаев ОПП развивается как компонент синдрома полиорганной недостаточности, когда на фоне дисфункции нескольких органов трудно выделить уникальные для почек механизмы развития ОПП. Тем не менее нефрон является высокоорганизованной структурой и обладает особым ответом на повреждение. Этот ответ включает в себя нарушение внутрипочечного кровотока, гломерулярной и перигломерулярной микроциркуляции, функции и структуры канальцевого эпителия, а также клеточной биоэнергетики и почечного протеома. При этом важно понимать, что большинство сведений получено в исследованиях на экспериментальных животных. Поэтому известные данные следует воспринимать в рамках гипотезы, а не истины в последней инстанции.

В то время как системные гемодинамические изменения при сепсисе хорошо изучены, особенности внутрипочечной гемодинамики не вполне ясны. В частности, это обусловлено отсутствием надежных методов, позволяющих непрерывно измерять изменения внутрипочечного кровотока у больных в критическом состоянии. Тем не менее можно говорить как минимум о двух гемодинамически обусловленных (а следовательно, потенциально устранимых) причинах развития септического ОПП:

1) гиповолемия, обусловленная снижением венозного тонуса (перераспределительная) и повышением сосудистой проницаемости с утечкой жидкости в интерстиций тканей;

2) артериальная гипотензия, связанная с резким снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

К сожалению, не каждый эпизод снижения перфузионного давления в почках клинически очевиден. Но если он повторяется или гипоперфузия персистирует, ОПП трансформируется из преренального в ренальное с формированием острого канальцевого некроза.

Артериальная гипотензия при септическом шоке активизирует механизмы саморегуляции локальной интраренальной гемодинамики. Происходит констрикция афферентных артериол, в результате чего уменьшается гидростатическое давление в капиллярах. Нарушение перфузии капилляров снижает площадь фильтрационной поверхности и сопровождается перемещением интерстициальной жидкости в капилляры до тех пор, пока внутрисосудистое онкотическое давление остается постоянным или повышенным.

В известной степени это можно считать компенсаторной реакцией, так как падение объема фильтрата не требует высоких энергозатрат клеток канальцевого эпителия на осуществление процессов реабсорбции.

Накопление продуктов обмена веществ способствует повышению внеклеточного осмотического давления, что приводит к экстравазации жидкости из клеток. В связи с этим внутрисосудистый и интерстициальный объемы жидкости начинают преобладать над внутриклеточным.

Однако спазм афферентных артериол приводит к снижению кровотока и по эфферентным артериолам соответственно (*vasa recta*). Через *vasa recta* осуществляется доставка кислорода и нутриентов в относительно ишемизированное мозговое вещество и возврат из него жидкости и электролитов в системную циркуляцию. Для поддержания нормальной активности проксимальных канальцев требуется большое количество АТФ. Поэтому наиболее чувствительным к ишемии отделом проксимального канальца является сегмент S3, или *pars recta*. Ишемия нефрона может возникать и при нормальном АД — за счет вазоактивных медиаторов и провоспалительных цитокинов.

В условиях гиподинамического септического шока компенсаторное увеличение системного сосудистого сопротивления становится невозможным за счет снижения чувствительности к эндогенным прессорным агентам. В противоположность этому при гипердинамическом септическом шоке внутрипочечный кровоток остается сохранным с перераспределением в область мозгового вещества. Это совпадает с увеличением концентрации NO в мозговом веществе. Индуцибельная NO-синтаза может экспрессироваться локально в мезангиальных гломерулярных и эндотелиальных клетках после стимуляции провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли (TNF), IL-1 и эндотоксин. Неселективная или селективная блокада NO-синтазы снижает внутрипочечный кровоток, но способствует увеличению среднего гемодинамического давления. Это позволяет думать, что в условиях шока индуцибельная NO-синтаза играет роль в поддержании внутрипочечного кровотока за счет дилатации афферентных артериол. Но ее благоприятный эффект при сохраняющейся системной вазодилатации может быть весьма незначительным.

Механизм вазодилатации, вызванной оксидом азота, опосредуется через цГМФ. В эксперименте на мышах, которым вводили липополисахарид, вызывая септический шок, было отмечено снижение уровня цГМФ, несмотря на высокую кон-

центрацию индуцибельной NO-синтазы. Этим можно объяснить снижение вазодилататорной активности NO при сепсисе. Кроме того, ингибиция NO-синтазы в экспериментах на животных с эндотоксемией сопровождалась тромбозом внутриклубочковых капилляров с последующим снижением СКФ. Такой эффект ассоциирован с антитромботическими свойствами NO-синтазы, способствующей уменьшению взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками, а также агрегации тромбоцитов.

Провоспалительные цитокины (например, TNF) увеличивают продукцию эндотелиальными, мезангиальными и канальцевыми клетками эндотелинов, обладающих выраженными сосудосуживающими свойствами. Вазоконстрикторы, вазопрессин и ангиотензин II также стимулируют синтез эндотелина. Эндотелины могут вызывать не только значимое сужение афферентных и эфферентных артериол, но и сокращение мезангиальных клеток. Последний эффект вторичен по отношению к индукции фактора активации тромбоцитов (PAF) мезангиальными клетками или тромбоксана A_2 эндотелиальными клетками. Кроме того, эндотелин активизирует синтез простациклина, NO и простагландина E_2, что несколько уменьшает его сосудосуживающий эффект. К эндотелину в почечной паренхиме чувствительны два рецептора. Один из них (рецептор к эндотелину А) локализован главным образом в сосудах, другой (рецептор к эндотелину В) — в канальцах. В экспериментальной модели на животных с глицерин-опосредованным токсическим повреждением почек селективный антагонизм к рецептору эндотелина А способствовал меньшему снижению СКФ. Предварительные данные свидетельствуют о том, что рецептор к эндотелину В является неотъемлемой частью клиренса эндотелина-1 и, возможно, играет важную роль в развитии ишемии почки.

TNF, как и IL-1, индуцирует сужение сосудов, агрегацию нейтрофилов, продукцию активных форм кислорода и индукцию тканевого фактора свертывания крови (а следовательно, тромбоза). Инфузия TNF и IL-1 сопровождается снижением внутрипочечного кровотока и СКФ. При сепсисе IL-1 экспрессируются в эндотелии клубочка, в то время как TNF оказывает и системные эффекты. Оба эти цитокина индуцируют в мезангиальных и эндотелиальных клетках синтез PAF, эндотелина, аденозина, NO и простагландина E_2. Активированные эндотелиальные клетки синтезируют молекулы адгезии, что способствует взаимодействию с активированными нейтрофилами и усугубляет повреждение эндотелия. На ишемической модели ОПП у экспериментальных животных продемонстрирован протективный эффект моноклональных антител против молекул адгезии.

Введение липополисахарида экспериментальным животным сопровождается продукцией нескольких провоспалительных цитокинов и хемокинов (таких как IL-1, IL-6 , TNF и PAF) не только мезангиальными клетками, но и клетками канальцев.

Конкретными медиаторами сосудистой резистентности и повреждения эндотелия, индуцируемыми *in vivo*, являются экспрессия PAF, эндотелин-1 и индуцибельная NO-синтаза. Каждый из них способен снижать внутрипочечный кровоток и СКФ. Исследования на экспериментальных животных с использованием антагонистов к каждому из этих медиаторов продемонстрировали уменьшение повреждения.

PAF — вазоконстриктор, который способен активировать клетки воспаления, включая нейтрофилы. Он может продуцироваться гломерулярными клетками и циркулирующими воспалительными клетками, такими как нейтрофилы и макро-

фаги. Увеличение концентрации PAF приводит к снижению СКФ, а блокада PAF-рецепторов сопровождается снижением выраженности повреждения почек в моделях с эндотоксикозом.

ОПП при сепсисе может возникнуть и в отсутствие значимой артериальной гипотензии, особенно у пациентов с нарушением внутрипочечных механизмов ауторегуляции (Abuelo J.G., 2007). Следовательно, структурные изменения в почках могут возникать и до развития септического шока. Общие условия, при которых может развиваться нормотензивная ишемическая ОПП, включают в себя в первую очередь три предсуществующих состояния:

- артериальную гипертензию;
- ХБП;
- пожилой возраст.

Все они связаны с сужением и сниженной вазодилататорной способностью почечных сосудов. Так, снижение СКФ может возникать при уменьшении внутриклубочкового давления, когда ангиотензин II не увеличивает сопротивление эфферентной артериолы у пациентов, которые получают ингибиторы АПФ или БРА. Сужение почечных артерий при атеросклерозе увеличивает чувствительность почки к ишемии. Например, в случае одностороннего стеноза почечной артерии контралатеральная, нормально перфузируемая почка способна поддерживать адекватную СКФ. Но при высокой степени стеноза (более 70%) развивается почечная дисфункция (Chen S.C. et al., 2012). Менее распространенным механизмом нормотензивного ОПП является тяжелая гипоперфузия, возникающая на фоне высоких уровней сосудосуживающих веществ, которые ограничивают падение артериального давления, но могут время от времени его увеличивать.

Механизм повреждения канальцев трудно воспроизвести в лабораторных условиях. Как правило, используют либо токсическую, либо ишемическую модели. На *рис. 6.1* представлена схема патогенеза повреждения почек при сепсисе исходя из токсической и ишемической модели. Однако справедливости ради следует сказать, что не только ишемия и интоксикация ответственны за развитие ОПП. Дисфункции почек способствует дисбаланс между:

- активностью воспалительных и провоспалительных цитокинов;
- активностью свертывающей и противосвертывающей систем;
- дилатацией и констрикцией сосудов почек;
- окислительными и восстановительными реакциями;
- катаболическими и анаболическими процессами;
- активностью ферментных систем.

Если к этому списку добавить дисбаланс электролитов, нарушение водного баланса, дисфункцию тромбоцитов, то и тогда он окажется неполным.

Внутриклубочковое давление зависит от соотношения тонуса приносящей и выносящей артериолы. При падении перфузионного давления ниже диапазона ауторегуляции эндогенные вазоконстрикторные вещества повышают тонус приносящей артериолы. В результате СКФ снижается, развивается функциональное преренальное ОПП (Schrier R.W. et al., 2004). Это приводит к ухудшению кровоснабжения канальцев через постгломерулярное капиллярное русло. В случае увеличения тяжести или продолжительности ишемии возможно структурное поражение канальцевого эпителия и дальнейшее ухудшение функции почек. Слущенная щеточная кайма



Рис. 6.1. Схема патогенеза ишемического повреждения почек при сепсисе: ↓ — снижение, ↑ — повышение

и клетки канальцевого эпителия формируют цилиндры, которые вызывают обструкцию канальцев. Возникающий вследствие этого феномен обратной утечки приводит к тому, что гломерулярный фильтрат возвращается в сосудистое русло. Кроме того, вследствие нарушения реабсорбции натрия увеличивается его концентрация в просвете канальцев, что способствует полимеризации белка Тамма–Хорсфалла. Образующийся гель также участвует в формировании цилиндров.

Ишемия и нарушения доставки кислорода приводят к угнетению синтеза АТФ, что в свою очередь запускает каскад неблагоприятных реакций. Возникает дислокация интегринов и Na-K-АТФазы от базальной к апикальной поверхности эпителиальных клеток, что сопровождается потерей микроворсинок щеточной каймы и клеточных соединений, а это усиливает образование интралюминальных цилиндров. Происходит активация протеаз и фосфолипаз, ведущая к оксидативному стрессу и повреждению цитоскелета. Сходные изменения происходят в эндотелии перитубулярных капилляров, особенно в области мозгового вещества почки, куда доставка кислорода затруднена даже в физиологических условиях. В ответ усиливается синтез эндотелина-1 и молекул адгезии. Это дополнительно усиливает ишемию, а также способствует лейкоцитарной инфильтрации, что вносит дополнительный вклад в синтез провоспалительных и хемотоксических цитокинов, генерируемых ишемизированными эпителиальными клетками.

Следует отметить, что термин «канальцевый некроз» вводит практического врача в заблуждение, так как лишь некоторые эпителиальные клетки подвергаются некрозу, а большая их часть либо сохраняет жизнеспособность, либо подвергается апоптозу.

Почки наиболее уязвимы к умеренной гипоперфузии, что происходит чаще всего тогда, когда сопротивление афферентных артериол не уменьшается должным образом или даже возрастает. Это в первую очередь относится к пациентам пожилого возраста, с атеросклерозом и/или артериальной гипертензией, ХБП. У больных,

принимающих НПВП и ингибиторы циклооксигеназы-2, отмечается закономерное снижение синтеза сосудорасширяющих простагландинов. В этих условиях ангиотензин II, норадреналин и другие вазоконстрикторы увеличивают тонус приносящей артериолы, благодаря чему снижается внутриклубочковое давление. При сепсисе возможно и прямое действие эндотоксинов на канальцевый эпителий (см. рис. 6.1).

Вопросы диагностики и лечения непосредственно сепсиса выходят за рамки данной главы.

6.2.3. Профилактика сепсиса

Несомненно, что основным методом профилактики является строгое соблюдение правил асептики и антисептики. Хотим обратить внимание на некоторые из них.

Дезинфекция рук обязательна перед каждым контактом с пациентом. Доказано, что эта простая мера значительно снижает заболеваемость нозокомиальной инфекцией, вызванной метициллин-резистенстным стафилококком (MRSA).

Не менее важным обстоятельством является использование стерильных предметов одежды и гигиены при работе с больным. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования показали преимущества от совместного использования стерильных перчаток, стерильного хирургического халата, маски для лица, хирургического головного убора и стерильной простыни при установке центральных венозных катетеров. В настоящее время нет данных по оценке вклада каждого из перечисленных компонентов в профилактику сепсиса.

У большинства пациентов ОРИТ используются внутрисосудистые и урологические катетеры. Длительность их использования должна основываться на строгих показаниях.

Длительность катетеризации мочевого пузыря определяется показанием к ее проведению (Kizilbash Q.F. et al., 2013):

1) плановая операция на органах брюшной полости (от 1 до 7 дней);
2) измерение диуреза при проведении интенсивной терапии (7–30 дней);
3) острая и хроническая задержка мочи (от 1 до > 30 дней);
4) недержание мочи (> 30 дней).

Следует помнить, что каждые сутки функционирования катетера увеличивают риск колонизации мочевых путей на 5%, поэтому катетер должен быть без промедления удален, как только можно будет без него обойтись.

При выборе типа катетера учитывают предполагаемую длительность катетеризации:

- менее 5 сут — периферический катетер;
- 5–10 суток — центральный венозный катетер в яремной вене (более высокая частота развития инфекции по сравнению с катетеризацией подключичной вены, но меньший риск развития кровотечения, пневмоторакса);
- 10–28 дней — центральный венозный катетер в подключичной вене.

Не рекомендуется рутинная переустановка центрального венозного катетера. Если возникает необходимость его замены, катетеризируют другую центральную вену.

Внутрибольничная пневмония является одной из важных причин развития нехирургического сепсиса. Ее развитию способствует гастродуоденальный рефлюкс.

В связи с этим целесообразен подъем головного конца кровати. Установлено, что снижению аспирации желудочного содержимого способствует угол подъема головного конца кровати не менее 45°.

6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе

Существуют два подхода к профилактике ОПП при сепсисе. Один из них основан на массивной гемодинамической поддержке и раннему (в первые 6 ч от момента госпитализации) достижению целевых параметров, к которым относят следующие:

- ЦВД 8–12 мм рт. ст.;
- среднее гемодинамическое АД > 65 мм рт. ст.;
- диурез > 0,5 мл/кг/ч, SvO_2 (насыщение гемоглобина кислородом смешанной венозной крови) > 70%.

Такая тактика целесообразна в первую очередь у больных при отсутствии олигурии и сопровождается снижением внутригоспитальной летальности с 46,5% до 30,5% (Rivers E. et al., 2001).

Второй подход — консервативная инфузионная терапия (поддержание водного баланса близким к нулю). При этом общий объем инфузионной терапии составляет в среднем 30–45 мл/кг массы тела с учетом клинических (САД, ЦВД, диурез) и лабораторных показателей. Этот подход кажется предпочтительным при сочетании ОПП с тяжелой дыхательной и/или сердечной недостаточностью, а также при анурии. К преимуществам можно отнести более быстрое отлучение больных от респиратора, однако возникает тенденция увеличения потребности в заместительной почечной терапии (с 10% до 14%).

Тактика лечения пациентов с тяжелым шоком отражает рекомендации протоколов Surviving Sepsis Campaign («Движение за выживаемость больных тяжелым сепсисом») (Dellinger R.P. et al., 2013).

Для адекватного уровня потребления кислорода необходимо поддерживать сердечный индекс не менее 4,5 л/мин/м^2, при этом уровень DO_2 должен быть более 550 мл/мин/м^2. Тканевое перфузионное давление можно считать восстановленным при условии, когда среднее АД не менее 80 мм рт. ст., а ОПСС около 1200 дин × с/(см^5 × м^2). В то же время необходимо избегать чрезмерной вазоконстрикции, которая неизбежно ведет к снижению перфузии тканей.

Проведение терапии, корригирующей гипотензию и поддерживающей кровообращение, имеет при септическом шоке большое значение, так как нарушение кровообращения является одним из ведущих симптомов шока. Первым средством в этой ситуации является восстановление адекватного сосудистого объема.

Инфузионная программа начинается с внутривенного введения жидкости из расчета 7 мл/кг массы тела за 20–30 мин. Улучшение гемодинамики наблюдается по мере восстановления нормального давления наполнения желудочков и среднего АД. Существует необходимость вводить коллоидные растворы из расчета 300–500 мл в течение 30 мин, так как они более эффективно восстанавливают не только объем, но и онкотическое давление. Однако появились исследования, результаты которых требуют очень осторожного использования ГЭК. В связи с этим при необходимости использования препаратов из этой группы предпочтительно остановиться на низкомолекулярных ГЭК (130/0,4). На наш взгляд, для увеличения онкотического давления предпочтительнее использовать 20-процентный раствор альбумина.

Восстановление внутрисосудистого объема одними кристаллоидами нежелательно. Это требует увеличения объема инфузии в 2–3 раза. В то же время, учитывая повышенную проницаемость капилляров, чрезмерная гидратация интерстициального пространства будет способствовать формированию отека легких. Среди кристаллоидов лучше всех зарекомендовал себя раствор Рингер лактата (раствор Хартманна), за исключением пациентов с тенденцией к гипонатриемии.

Введение вазопрессоров начинают в том случае, если инфузионная терапия не восстанавливает АД и перфузию органов, и продолжают до получения эффекта от инфузионной терапии. Препараты выбора — норадреналин и допамин, вводимые через центральный венозный катетер. Низкие дозы допамина, как уже говорилось, не обладают ренопротективным действием, поэтому препарат вводят только для стабилизации центральной гемодинамики в дозе не выше 10–15 мкг/кг/мин, по возможности не более 2 сут подряд.

При низком СИ, несмотря на адекватную инфузионную терапию, возможно использование добутамина в дозе 0,5–5 мкг/кг/мин.

Если гипотензия сохраняется, несмотря на введение допамина, можно использовать норадреналин в начальной дозе 0,1–0,3 мкг/кг/мин с постепенным титрованием дозы до 1–3 мкг/кг/мин. В связи с опасностью ухудшения транспорта кислорода и его потребления при необходимости можно сочетать введение норадреналина с вазодилататорами (нитроглицерин 0,5–20 мкг/кг/мин). Терапия вазопрессорами продолжается до достижения среднего гемодинамического АД более 65 мм рт. ст.

Учитывая высокую вероятность побочных эффектов при введении вазоконстрикторов, они должны использоваться для восстановления ОПСС до нормальных пределов 1100–1200 дин × с/см^5 × м^2 только после оптимизации ОЦК. Сердечные гликозиды и препараты кальция должны использоваться строго индивидуально.

Введение кортикостероидов (гидрокортизон 200–300 мг/день, в 3–4 введениях или в виде длительной инфузии в течение 7 дней) рекомендуется в том случае, если, несмотря на адекватную инфузию, сохраняется потребность в назначении вазопрессоров.

Для решения вопроса об отмене кортикостероидов используют стимуляционный тест с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Если после введения 250 мг АКТГ через 30–60 мин наблюдается повышение уровня кортизола более 9 мг/дл, кортикостероиды отменяют. После разрешения септического шока дозу стероидов уменьшают постепенно.

Если восстановлена тканевая перфузия и отсутствуют тяжелая сердечная патология и/или острое кровотечение, переливание эритроцитарной массы выполняется только при снижении гемоглобина менее 70 г/л до достижения уровня 80–90 г/л. Использование свежезамороженной плазмы крови для корректировки отклонений лабораторных показателей системы гемокоагуляции при отсутствии кровотечения или при планировании инвазивных процедур не рекомендуется.

Эритропоэтин при сепсис-индуцированной анемии не показан, но может применяться по другим показаниям.

Трансфузия тромбоцитов необходима, если их количество менее 5 × 10^9/л независимо от наличия кровотечения. Трансфузия тромбоцитов может быть назначена, если их число составляет 5–30 × 10^9/л и имеется значительный риск кровотечения или планируется операция или выполнение инвазивных манипуляций.

Пациентам с септическим шоком показана респираторная терапия. Газообмен улучшается при хорошей оксигенации крови, поэтому всегда требуются проведение оксигенотерапии, обеспечение нормальной проходимости дыхательных путей и улучшение дренажной функции трахеобронхиального дерева. Необходимо поддерживать PaO_2 на уровне не менее 60 мм рт. ст., а сатурацию крови — не менее 90%. Выбор метода лечения дыхательной недостаточности при септическом шоке зависит от степени нарушения газообмена в легких, механизмов его развития и признаков избыточной нагрузки на аппарат дыхания. При прогрессировании дыхательной недостаточности методом выбора является вспомогательная вентиляция легких в режиме SIMV с использованием ПДКВ.

При сепсис-индуцированном остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме необходимо избегать высокого дыхательного объема (ДО), сопровождающегося высоким давлением в конце вдоха. Необходимо снижение ДО в течение 1–2 ч до низких значений (6 мл/кг расчетной массы тела) вместе с поддержанием давления в конце вдоха ниже 30 см вод. ст. При необходимости допустимо минимизировать давление в конце вдоха и дыхательный объем путем увеличения $PaCO_2$ выше нормального.

Для того чтобы предотвратить коллапс легкого, следует установить минимальное положительное давление в конце выдоха. ПДКВ устанавливается на основании выраженности дефицита оксигенации и регулируется по показателю концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2). Возможна также регуляция ПДКВ в соответствии с измерениями податливости грудной клетки на выдохе (торакопульмональный комплаенс).

Если нет противопоказаний, то для предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии больные на ИВЛ должны сохранять положение полусидя (с головным концом кровати, поднятым до 45°). Не менее 1 раза в день таких пациентов следует переводить на пробное самостоятельное дыхание с целью оценки возможности отлучения от ИВЛ. Варианты перевода на самостоятельное дыхание включают в себя использование низкого уровня режима поддержки давления при наличии постоянного положительного давления в воздушных путях, равного 5 см вод. ст.

Перед переводом на пробное самостоятельное дыхание больные должны соответствовать следующим критериям:

- находятся в сознании;
- гемодинамически стабильны (не нуждаются в вазопрессорах);
- отсутствуют новые потенциально серьезные осложнения;
- низкая зависимость от параметров ИВЛ и ПДКВ;
- требуют уровня FiO_2, обеспечиваемого использованием лицевой маски или назального катетера.

Если перевод на спонтанное дыхание успешен, следует рассмотреть вопрос об экстубации.

После первоначальной стабилизации больных уровень глюкозы в крови поддерживают ниже 8,3 ммоль/л. Используют постоянную инфузию инсулина и глюкозы. До стабилизации уровня глюкозы необходим мониторинг каждые 30–60 мин, в дальнейшем мониторинг следует осуществлять каждые 4 ч.

Подводя итоги, можно использовать следующую *схему профилактики и лечения сепсис-индуцированного ОПП.*

Рациональная коррекция гемодинамики. Необходимо решить в течение 24–48 ч нижеследующие принципиальные задачи.

Обязательно:

- СИ не менее 4,5 л/мин/м^2);
- уровень DO_2 не менее 500 мл/мин/м^2;
- среднее гемодинамическое АД не менее 80 мм рт. ст.;
- ОПСС в пределах 1100–1200 дин/см × м^2.

По возможности:

- уровень потребления кислорода не менее 150 мл/мин/м^2;
- диурез не менее 0,7 мл/кг/ч.

Для этого требуется:

1) восполнить ОЦК до нормальных величин, обеспечить PaO_2 в артериальной крови не менее 60 мм рт. ст., сатурацию не менее 90%, уровень гемоглобина 100–120 г/л;
2) при СИ не менее 4,5 л/мин/м^2 можно ограничиться монотерапией норадреналином в дозе 0,5–5 мкг/кг/мин; если уровень СИ ниже 4,5 л/мин/м^2, вводят дополнительно добутамин;
3) при СИ исходно меньше 4,5 л/мин/м^2 необходимо начать лечение с добутамина в дозе 0,5–5 мкг/кг/мин; норадреналин добавляется в том случае, когда среднее гемодинамическое АД остается менее 80 мм рт. ст.;
4) в сомнительных ситуациях целесообразно начать с норадреналина, а при необходимости дополнить терапию добутамином;
5) при развитии олигурии на фоне низкого АД можно использовать фуросемид в сочетании с допамином в дозе 1–3 мкг/кг/мин для избежания гипотензивного эффекта фуросемида;
6) каждые 4–6 ч необходимо контролировать параметры транспорта кислорода, а также корригировать лечение в соответствии с конечными целями терапии;
7) отмену вазопрессоров можно начинать через 24–36 ч после стабилизации состояния. В некоторых случаях может потребоваться несколько дней для полной отмены сосудистых средств, особенно норадреналина; в первые дни после этого пациент, помимо суточной физиологической потребности, должен получить дополнительно 1000–1500 мл жидкости для компенсации возникающей после отмены препаратов вазодилатации.

Таким образом, септический шок — достаточно сложный патофизиологический процесс, требующий как в диагностике, так и в лечении осмысленного, а не шаблонного подхода.

Сложность и взаимосвязанность патологических процессов, разнообразие медиаторов при септическом шоке создают множество проблем в выборе адекватной терапии этого грозного осложнения многих заболеваний.

Показания к началу ЗПТ при сепсисе не отличаются от общепринятых и изложены в разделе 5.6. При сепсисе с нестабильной гемодинамикой целесообразно применять вено-венозную ГДФ с предилюцией, а со стабильной гемодинамикой — с постдилюцией со скоростью ультрафильтрации 20–35 мл/кг/ч. Предпочтительно использовать синтетические (полиметилметакрилатные) мембраны, так как на них могут адсорбироваться цитокины и провоспалительные медиаторы. При антибактериальной терапии больных сепсисом, находящихся на ЗПТ, следует выбирать препараты липофильного ряда или связывающихся с белками плазмы крови более чем

на 70%. Это обеспечит поддержание стабильной терапевтической концентрации действующего вещества в крови в связи с незначительностью потерь в диализат.

Литература

1. *Abuelo J.G.* Normotensive ischemic acute renal failure // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357.— P. 797–805.
2. *Angus D.C., Wax R.S.* Epidemiology of sepsis: an update // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — Suppl. 7. — S109–116.
3. *Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. — 1992. — Vol. 101. — № 6. — P. 1644–1655.
4. *Chen S.C., Chang J.M., Liu W.C. et al.* Arterial stiffness in patients with chronic kidney disease // Am. J. Med. Sci. — 2012. — Vol. 343. — № 2. — P. 109–113.
5. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // Intensive Care Med. — 2013. — Vol. 39. — № 2. — P. 165–228.
6. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41. — № 2. — P. 580–637.
7. *Gajic O., Rana R., Winters J.L. et al.* Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 176. — № 9. — P. 886–891.
8. *Kizilbash Q.F., Petersen N.J., Chen G.J. et al.* Bacteremia and mortality with urinary catheter-associated bacteriuria // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2013. — Vol. 34. — № 11. — P. 1153–1159.
9. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 1250–1256.
10. *Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — № 16. — P. 1546–1554.
11. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
12. *Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A.* Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 5–14.

6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни

А.Ш. Румянцев

6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь

Поверхностные ожоги кожи до 15% и глубокие до 7–10% поверхности тела у лиц молодого и среднего возраста не вызывают грубых нарушений гомеостаза, а также функций внутренних органов и систем.

По механизму развития ожоги подразделяются на следующие.

- *Термические*, связанные с воздействием высоких температур. Их вызывают открытый огонь (горючие материалы, одежда, костры, пожары), взрывы воспламеняющихся жидкостей и зажигательных смесей, горячие клейкие вещества (смола, битум, асфальт, напалм), кипящие жидкости, пар, газообразные продукты горения. При вдыхании продуктов горения возникают ожоги дыхательных путей. В летнее время возникают солнечные ожоги, относящиеся к так называемым дистантным термическим ожогам. К контактным ожогам относят ожоги раскаленным металлом.
- *Химические*. Составляют 2,5–5,1% всех случаев ожогов. Их вызывают органические и неорганические кислоты — серная, азотная, соляная, фосфорная, фтористоводородная (плавиковая), хромовая, уксусная, муравьиная и щавелевая, производные карболовой кислоты, щелочи (каустическая сода, гашеная и негашеная известь, едкий калий), различные химические растворители (ацетон, бензин, уайт-спирит, керосин, спирты), компоненты ракетного топлива, боевые химические вещества (иприт и др.).
- *Радиационные* (лучевые). Возникают под влиянием различных радиоактивных веществ, рентгеновского облучения и ядерной энергии.
- *Поражения электричеством*. Встречаются относительно редко и составляют не более 1–2,5% всех термических повреждений. В зависимости от характера развивающихся нарушений принято разделять поражения электрическим током на общие (электротравма) и местные (электроожоги). Летальность от электротравмы достигает 10%. Различают поражения, вызванные воздействием технического и атмосферного электричества (поражение молнией). Поражение техническим электричеством возможно при непосредственном контакте с проводником электрического тока, бесконтактно (дуговой контакт при высоковольтном поражении) и от «шагового напряжения», возникающего вблизи лежащего на земле электропровода. Поражение молнией бывает первичным (непосредственное попадание молнии в человека) и вторичным, когда человек получает поражение током через работающие электроприборы. Электроожоги подразделяют на контактные (истинные электроожоги) и поверхностные, вызванные воздействием пламени вольтовой дуги (при коротком замыкании в электросети).

Степень повреждения кожного покрова и общая реакция организма при ожогах зависят от температуры и физического состояния термического агента (пламя, жидкость, газообразное вещество, радиация), длительности воздействия, исходного состояния пациента (возраст, сопутствующие заболевания), локализации повреждений (толщина кожного покрова).

По глубине поражения различают ожоги I, II, IIIA, IIIБ, IV степени.

Ожоги I–IIIA степени относятся к поверхностным. Они заживают самостоятельно через 4–28 дней с момента травмы. Ожоги IIIБ–IV степени являются глубокими. Такие ожоги самостоятельно не заживают, и для восстановления кожного покрова требуется хирургическое лечение. Для химических ожогов принята четырехстепенная классификация (I, II, III и IV).

Для определения тяжести состояния обожженного и прогноза заболевания помимо определения глубины ожога необходима объективная оценка распространен-

ности поражения (в процентах поверхности тела). Общая площадь кожного покрова человека составляет в среднем около 1,73 м^2.

При обширных термических поражениях развивается как местная, так и клинически выраженная общая реакция организма, которая начинается сразу после получения травмы и продолжается не только весь период существования ран, но и некоторое время после полного восстановления кожного покрова. Ожоговая болезнь — это специфический симптомокомплекс, развивающийся после термической травмы, если площадь поверхностного ожога превышает 10–12%, а глубокого — 5–6%.

Ожоговое повреждение вызывает немедленное, тотальное или частичное, разрушение кожи и расположенных под ней тканей. По этиологическому фактору ожоги можно классифицировать по 6 категориям (Петров С.В., 2005):

- контакт — прямой контакт с горячей поверхностью;
- ошпаривание — кратковременное воздействие горячей жидкости/газа (обычно вызывает поверхностный ожог);
- вспышка — быстрый ожог (обычно на всю глубину кожи);
- пламя — обычно на всю глубину кожи;
- химический;
- электрический.

Перенос тепла на покровные ткани организма от его источника возможен двумя путями:

1) конвекцией (воздействие горячего пара или газа);
2) проведением (прямой контакт с горячим предметом или жидкостью).

Изменения в тканях зависят от уровня их нагревания. Если воздействующая температура не превышает 60 °С, возникает влажный или колликвационный некроз. При более интенсивном прогревании ткани высыхают, и развивается сухой или коагуляционный некроз. Поскольку интенсивность прогревания тканей на разных участках неодинакова, то эти разновидности некроза комбинируются в ожоговой ране в различных сочетаниях.

Ожоги разрушают кожу как непосредственно при воздействии источника тепла, так и косвенно (вторично) в результате ишемических нарушений в тканях. Гибель клеток в ожоговой ране обусловлена прогрессивной денатурацией клеточного белка, которая приобретет необратимый характер при температуре свыше 45 °С. Одновременно идет инактивация клеточных энзимов респираторной цепи, и когда более 50% из них перестает функционировать, клетка погибает. К гибели клеток приводит и разрыв клеточных мембран вследствие чрезмерного увеличения внутриклеточного объема жидкости. Таким образом, пусковым механизмом патологических изменений при ожоговой болезни являются разнообразные морфологические и функциональные изменения в области ожоговой раны (местная реакция).

Течение ожоговой болезни принято делить на четыре периода.

I. Ожоговый шок (от нескольких часов до 2–3 суток); основной критерий тяжести ожогового шока — присоединение ОПП.
II. Ожоговая токсемия (с 3-х до 10–12-х суток после ожога) — характеризуется явлениями выраженной интоксикации.
III. Септикотоксемия (с 10–12-х суток после ожога до восстановления кожных покровов) — характеризуется развитием инфекционных осложнений.

IV. Реконвалесценция (наступает после восстановления целостности кожных покровов).

Такое деление ожоговой болезни на стадии является условным, поскольку в период ожоговою шока наряду с сохраняющейся гемоконцентрацией отмечаются признаки, характерные для ожоговой токсемии: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Чем тяжелее ожоговое поражение, тем раньше отмечаются вышеперечисленные изменения. Поэтому в последнее время ожоговый шок и токсемию объединяют в единое понятие «острая стадия ожоговой болезни» (Левчук И.П., Третьяков Н.В., 2013).

Практически сразу же после воздействия термического фактора, в пораженных участках кожи происходят значительные изменения. Содержание в них воды повышается на 75%, натрия — на 100%, а белков в интерстициальной жидкости — на 350%. Утрата рогового слоя кожи может приводить к потерям жидкости, в 50–100 раз превышающие обычные, и составлять до 350 мл/ч (2–4 л в первые сутки после травмы). Кроме того, гиповолемию формируют следующие механизмы.

1. Повышенная проницаемость сосудистой стенки обусловливает уменьшение ОЦК вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство не только обожженных, но и здоровых тканей.
2. Увеличение содержания белка и повышение онкотического давления в интерстициальном пространстве дополнительно способствуют уменьшению ОЦК.
3. Повышенное осмотическое давление в обожженных тканях вызывает усиление притока жидкости в пораженную зону и увеличение ее отека с уменьшением ОЦК.
4. Нарушение функции клеточных мембран необожженных тканей приводит к перемещению жидкости из интерстициального пространства во внутриклеточное.

Прогрессирующая гиповолемия способствует развитию ожогового шока. Повышение в крови уровня таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, -6, -8, свидетельствует о трансформации местной воспалительной реакции в общую, то есть в ССВО. Последний при неблагоприятном течении ожоговой болезни приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Ожоговая болезнь характеризуется сложным многокомпонентным патогенезом, отдельные звенья которого имеют превалирующее значение в различные периоды: в 1-е сутки после получения ожога — гиповолемия и нарушение микроциркуляции, затем в течение 1–2 нед. присоединяются явления интоксикации, после чего — вторичной инфекции.

Прогноз ожоговой болезни определют по индексу Франка или по «Правилу сотни» (*табл. 6.8, 6.9*). Индекс Франка — интегральная составляющая площадей поверхностного и глубокого ожога. Он выражается в условных единицах, при этом каждый процент поверхностного ожога соответствует 1 баллу, а глубокого — 3 баллам. Поражение дыхательных путей соответствует 20 баллам.

При индексе Франка от 30 до 70 баллов развивается легкий шок; от 70 до 120 баллов — тяжелый шок; более 120 единиц — крайне тяжелый шок.

Диагностика глубины поражения сразу после ожога практически невозможна, поэтому на месте катастрофы лучше пользоваться «Правилом сотни», при этом суммируется общая площадь ожога и возраст пострадавшего.

Таблица 6.8

Прогноз ожогового шока в зависимости от общей площади ожога, возраста обожженных и индекса Франка

Прогноз	Общая площадь ожога, %	Возраст, годы	Индекс Франка, баллы	
			без поражения дыхательных путей	с поражением дыхательных путей
Благоприятный	10–40	15–45*	30–80	30–70
Сомнительный	40–60	15–45*****	80–120	80–100
Неблагоприятный	больше 60	15–45 ***	больше 120	больше 100

* — У лиц старше 45 лет прогноз сомнительный.
** — У лиц старше 45 лет прогноз неблагоприятный.
*** — У лиц старше 45 лет прогноз безнадежный.

Таблица 6.9

Прогноз ожоговой болезни по «Правилу сотни»

Признак	Характеристика
Возраст	Старше 60 лет
Причина ожога	Пламя
Общая площадь ожога	Свыше 60%
Ожог дыхательных путей	Имеется
Сознание	Отсутствует
Пульс	Более 100 в мин
Количество мочи	Анурия
Сопутствующие заболевания	Декомпенсированные

По «Правилу сотни» прогноз благоприятный при показателе до 80 единиц, сомнительный — 80–100 единиц, неблагоприятный — выше 100.

При наличии четырех из восьми признаков прогноз неблагоприятный.

Лечение больного с ожоговой болезнью преследует несколько целей:

- купирование болевого синдрома и возбуждения;
- устранение гиповолемии, восполнение объема циркулирующей крови, стабилизация гемодинамики;
- коррекция метаболических нарушений;
- борьба с инфекцией;
- местное лечение ожоговых ран.

6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни

Несколько условий могут способствовать раннему развитию ОПП (в течение первых 24 ч) при ожоговой болезни: гиповолемия, дисфункция миокарда, высвобождение медиаторов воспаления и денатурированных белков (в связи с обширным повреждением тканей) и применение нефротоксических препаратов (Mosier M.J. et al., 2010). Однако недавние исследования показывали, что ОПП может развиваться, несмотря на адекватную интенсивную терапию, включающую быстрое восста-

новление внутрисосудистого объема жидкости (Bouchard J. et al., 2009). Эти данные усиливают роль провоспалительных медиаторов. Косвенным подтверждением данного положения может служить тот факт, что высокий уровень лактата и значительная степень дефицита буферных оснований позволяют предсказать развитие ОПП (Cochran A. et al., 2007). Позднее ОПП развивается, как правило, в рамках полиорганной недостаточности и часто ассоциируется с сепсисом.

Потери плазмы через ожоговую поверхность при площади ожогов более 30% от площади поверхности тела достаточно для снижения перфузии почек. Гиповолемия сочетается с массивным выбросом цитокинов, активацией ПОЛ, что усиливает нарушения внутрипочечной гемодинамики, а также оказывает прямое токсическое действие на проксимальные канальцы, вызывая их некроз и развитие обструкции слущенным эпителием.

Снижение сердечного выброса при ожоговой болезни обусловлено не только и не столько гиповолемией, сколько повышением в сыворотке крови концентрации TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6 и ряда других цитокинов. Кроме того, высвобождение денатурированных белков из обожженных тканей вызывает нарушение функции почек, аналогичное таковому при рабдомиолизе. Миоглобинурия развивается при уровне миоглобина в сыворотке крови более 1500–3000 нг/мл и сочетается с высокой концентрацией креатинфосфокиназы (> 5000 ЕД/л).

Наконец, у 87% больных с ожоговым ОПП развивается септический шок (Coca S.G. et al., 2007).

6.3.3. Лечение ожоговой болезни

Лечение ожоговой болезни на догоспитальном этапе. Перед транспортировкой пострадавшего необходимо определить, к какой из нижеперечисленных групп он относится:

- больные, которым будет оказана помощь в условиях неспециализированного стационара (больные с площадью ожогов менее 15% поверхности тела);
- больные, которые после проведения противошоковых мероприятий будут транспортированы в ожоговый центр (больные с площадью ожогов более 15% поверхности тела; больные с наличием глубоких ожогов любой площади);
- больные, которые после оказания помощи направляются на амбулаторное лечение.

Дальнейшие мероприятия на догоспитальном этапе

1. *Обезболивание.* Применяют ненаркотические и наркотические анальгетики в сочетании с транквилизаторами.
2. *Борьба с острой дыхательной недостаточностью* при ожоге дыхательных путей. Производят ингаляцию смеси № 1: эуфиллин 2,4% 5,0 мл; нафтизин или санорин 5,0 мл; новокаин 0,5% 5,0 мл; потом смеси № 2: преднизолон 60 мг или гидрокортизон 125 мг; 1% раствор гидрокарбоната натрия; увлажненный кислород. Внутривенно вводят эуфиллин 2,4% 10,0 мл; преднизолон 60–180 мг. При отсутствии эффекта выполняют интубацию трахеи или коникотомию.
3. *Ожоговую поверхность обрабатывают* противоожоговыми аэрозолями типа «Ливиан», шампунем с йодопироном, накладывают асептические повязки с 2% раствором новокаина.

4. *Оральная регидратация*: щелочно-содовое питье (на 1 л воды 1 чайная ложка поваренной соли и 1 чайная ложка питьевой соды).
5. *Катетеризация периферической и центральной вены.*
6. *Инфузионная терапия.* Наибольшее распространение получила схема противошоковой инфузионной терапии, предусматривающей сочетанное введение кристаллоидных и коллоидных растворов в соотношении 2:1 при I и II степенях шока; 1:1 при III степени шока. Растворы кристаллоидов (ацесоль, дисоль, лактасол, раствор Рингера и 5% раствор глюкозы) вводят в дозе 5–7,5 мл/кг. Растворы коллоидов (полиглюкин, реополиглюкин, реоглюман) также вводят в дозе 5–7,5 мл/кг.

   Объем инфузий у конкретного больного рассчитывают следующим образом: 2 мл кристаллоидных препаратов и 1 мл коллоидных растворов на 1% ожога и 1 кг массы тела при ожоговом шоке I и II степени; 1,5 мл коллоидов и 1,5 мл кристаллоидов на 1% ожога и 1 кг массы тела при III степени ожогового шока. В одну вену вводят раствор Рингера (лактасол, ацесоль) 5 мг/кг, потом полиглюкин 5 мл/кг (реополиглюкин) капельно. Во вторую вену вводят 5% раствор глюкозы 5 мл/кг с 0,25% раствором новокаина 3 мл/кг, потом 4% раствор гидрокарбоната натрия капельно.
7. *Медикаментозная коррекция.* При ожоге дыхательных путей с развитием острой дыхательной недостаточности и ожоге III степени вводят преднизолон 60 мг, гепарин 100 ЕД/кг, трентал 1,5 мг/кг, контрикал 2500 ЕД/кг, даларгин (синтетический энкефалин) 1–2 мг/кг, актовегин 7 мг/кг, клофелин 0,4 мкг/кг/ч с целью анальгетического, седативного и антистрессорного эффекта, эуфиллин 0,3 мг/кг, димедрол 0,2 мг/кг.

При транспортировке объем инфузий не должен превышать $^1/_3$ суточной дозы.

Пациенты от 16 до 60 лет с поверхностными ожогами менее 10% поверхности тела могут быть отправлены на амбулаторное лечение. Госпитализации подлежат обожженные с поверхностными ожогами более 10%, а также менее 10%, если ожоги локализуются на лице, стопах, промежности; с глубокими ожогами до 10%; с многофакторными поражениями; электроожогами; дети и пострадавшие старше 60 лет независимо от площади и глубины ожога.

Лечение ожоговой болезни на госпитальном этапе. Обсуждение вопросов хирургической обработки ран не входит в нашу задачу, поэтому перейдем к описанию терапевтической тактики.

При обширных ожогах (> 20%) потеря плазмы через раневую поверхность составляет 4 мл/кг, что сопровождается развитием тяжелой гиповолемии. Поэтому важная роль в профилактике и лечении ОПП отводится адекватной инфузионной терапии.

Для правильного ее проведения необходимо следовать правилу «трех катетеров»: внутривенный катетер в одной из центральных вен, мочевой катетер для контроля диуреза и носовой катетер, через который подводится кислород. Кроме того, устанавливается назогастральный зонд. Целесообразно начинать с инфузии раствора Рингера–Локка в объеме (формула Паркланда):

$$\text{объем жидкости, мл} = 4 \text{ мл/кг массы тела} \times \text{площадь ожога, \%}.$$

В зависимости от площади ожогов необходимый объем жидкости составляет от 3–4 до 10–14 л/сут. Не следует превышать общий объем жидкости из расчета 110–120 мл на 1 кг массы тела у взрослых.

Половина объема жидкости, рассчитанного по этой формуле, вводится в первые 8 ч, другая половина — в последующие 16 ч после получения ожога. В течение первых суток не рекомендуется использовать коллоиды из-за риска развития ОПП на фоне относительной или абсолютной гиповолемии. В зависимости от площади ожогов необходимый объем составляет от 3–4 до 10–14 л в сутки. Общий объем жидкости не должен превышать 110–120 мл на 1 кг массы тела у взрослых. При недостаточном эффекте начинают введение норадреналина 2–20 мкг/мин или допамина в дозе 5–10 мкг/мл/мин.

Показано, что агрессивная инфузионная терапия способствует снижению частоты ожогового ОПП. На исходы существенное влияние оказывает не столько сам объем вводимой жидкости, сколько временной промежуток от момента развития ожогов до начала активной адекватной терапии (Atiyeh B. et al., 2010). Кроме того, избыточное введение жидкости чревато развитием таких серьезных осложнений, как ОРДС и компартмент-синдром. В частности, введение кристаллоидов со скоростью более 20 мл/кг/ч может сопровождаться повышением внутрибрюшного давления (Malbrain M.L. et al., 2005). Поэтому когда скорость инфузии начинает превышать 6 мл/кг/ч, необходимо подключать введение альбумина.

Если не удается добиться целевого ЦВД 8–12 мм рт. ст., добавляют введение терлипрессина в дозе 0,5 мг каждые 4 ч.

Терлипрессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) — синтетический аналог вазопрессина, образующийся в результате замены аргинина (аминокислоты в 8-й позиции) лизином и присоединения к концевой группе цистеина-3 остатков глицина. Фармакологической активностью обладает метаболит терлипрессина — липрессин, который в указанных дозах воздействует на V_1-рецепторы гладких мышц сосудистой стенки, что сопровождается повышением ОПСС. Секреция нативного вазопрессина линейным образом взаимосвязана с осмотическими стимулами (снижение осмолярности плазмы менее 280 мОсм/кг H_2O) и экспоненциальным образом — с волемическими стимулами (артериальная гипотензия, гиповолемия). Терапевтический эффект проявляется через 30 мин от начала инфузии препарата. Клинических проявлений антидиуретического эффекта терлипрессина в указанных дозах не выявлено.

Для полного выведения из шока обычно требуется 2–3 дня, из тяжелого и крайне тяжелого шока — 4 дня. На вторые сутки лечения не используют кристаллоиды во избежание гиперхлоремического ацидоза.

После восполнения объема можно приступать к введению белковых препаратов крови для удержания восполненного объема жидкости в сосудистом русле. При легком ожоговом шоке соотношение солевых, бессолевых и коллоидных препаратов (вместе с белковыми) должно составлять 1:1:1, при тяжелом ожоговом шоке увеличивают количество коллоидных и белковых изогенных препаратов.

Для восполнения дефицита жидкости вводят 5% раствор альбумина из расчета:

$$\text{альбумин, мл} = 0{,}3–1 \text{ мл/кг} \times \text{площадь ожога, \%}.$$

А для поддержания диуреза 0,5–1,0 мл/ч дополнительно вводят 5% раствор глюкозы (Alvarado R. et al., 2009; Tricklebank S., 2009; Pham T. et al., 2008).

На каждый литр введенной жидкости для предупреждения метаболического ацидоза добавляют 20 мл 4% раствора бикарбоната натрия.

В дальнейшем объем инфузионной терапии определяют следующим образом: физиологические потери (1500 мл/м² поверхности тела) + потери через ожоговую поверхность [(25 + площадь ожога, %) мл/ м² поверхности тела] (Gibran N.S., 2006).

Контроль адекватности трансфузионной терапии включает в себя контроль выделительной функции почек, контроль ЦВД и контроль гематокрита.

В норме взрослый человек выделяет 1 мл мочи в час на 1 кг массы тела. Для обожженного, которому проводится инфузионная терапия, необходимый объем мочи составляет не менее 1,5–2 мл/ч на 1 кг массы тела.

ЦВД при ожоговом шоке нередко бывает отрицательным вследствие выраженной гиповолемии. Необходимо его поддерживать с помощью инфузий растворов на уровне 5–6 см вод. ст., а при стабилизации — до 15–16 см вод. ст. Показатели ЦВД, превышающие эти цифры, сигнализируют о неадекватности трансфузионной терапии (перегрузке больного объемом) или о нарастании слабости миокарда правого желудочка.

Для снижения механической нагрузки на миокард необходима гемодилюция, степень которой контролируется с помощью определения гематокрита. При тяжелом ожоговом шоке гемоконцентрация весьма значительная, так что концентрация гемоглобина может достигать 180 г/л и более, а гематокрит — 55–56 ЕД. При адекватной трансфузионной терапии гематокрит должен составлять не более 38 ЕД (желательно в пределах 32–33 ЕД). При этом только одной гемодилюции недостаточно, для дополнительной коррекции агрегации крови требуется применение антиагрегантов (трентала) и антикоагулянтов (гепарина или низкомолекулярных его производных).

Период ожоговой токсемии длится с 3–4 до 15–17 дней. Он характеризуется тем, что в этот период в кровь поступает большое количество токсических веществ. Это наиболее уязвимый период, в течение которого погибает более 50% больных. Патогенетически главную роль в развитии токсемии играют продукты гистиогенного распада из зоны ожога, а с 4–5-го дня присоединяются микробные токсины. Гистиогенный распад вызывает образование большого количества среднемолекулярных пептидов, являющихся ведущей причиной интоксикации.

Токсемия проявляется высокой лихорадкой у больных, нередко и гипертермическими реакциями, отсутствием аппетита, слабостью. Нарушается обмен веществ: возникает значительный протеолиз, катаболическая фаза превалирует над анаболической. Развиваются токсические миокардиты, токсические гепатиты, токсическая дисфункция кишечника.

Вследствие централизации кровообращения происходит спазм сосудов кишечника, что может обусловить формирование множественных эрозий желудочно-кишечного тракта с последующим кровотечением из них. Эрозии поражают всю слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а не только желудка, как думали ранее, хотя их количество и уменьшается в дистальном направлении. Нарушается проницаемость энтерогематического барьера, изменяется микрофлора кишечника (уменьшается количество лакто- и бифидобактерий), в результате этого в крови появляются серотипы условно-патогенной флоры кишечника, которая у ожоговых больных обретает патогенность.

До тех пор, пока не отторгнутся некротические ткани с ожоговых поверхностей, эти явления доминируют в клинической картине вплоть до развития раннего сепсиса обожженных, иногда с развитием септического шока.

После отторжения некротических тканей уровень интоксикации снижается, но сохраняется даже тогда, когда образуются гранулирующие раны.

Ожоговой раной постоянно продуцируется гнойное отделяемое. При всасывании гнойного отделяемого в кровь поступают токсины и патогенные микроорганизмы. Кроме того, с гноем теряются белки (с каждым граммом гноя теряется 6 мг белка), а это в совокупности с другими звеньями патогенеза может привести к ожоговому истощению. У обожженных наблюдается впечатляющий расход энергии — в 2–2,5 раза больше, чем у здорового человека. Здоровый человек расходует 20–25 ккал на 1 кг массы тела. У ожоговых больных эта цифра возрастает до 50–70 ккал. В результате к моменту развития шока запасы углеводов, как правило, истощены. Поэтому организм начинает расходовать жиры. В силу гипоксии (которая развивается в результате поражения гематоальвеолярного барьера и уменьшения окисления на этом уровне, а также вследствие нарушений циркуляции крови на периферии и шунтирования артериальной крови мимо капилляров) цикл Кребса нарушается, появляется масса недоокисленных продуктов, накапливаются молочная и пировиноградная кислоты. В результате изменяется кислотно-щелочное равновесие крови в сторону метаболического ацидоза.

После истощения запаса жиров в организме в катаболизм вовлекаются и мышечные ткани, при этом потеря массы тела может составлять до 1 кг/сут. В течение трех недель у больного может наступить крайняя степень белково-энергетической недостаточности, несовместимая с жизнью. Особенности нутритивной поддержки при ожоговом ОПП рассмотрены в главе 5.5.

Показания к началу ЗПТ не отличаются от общепринятых и изложены в главе 5.6.

Учитывая высокий риск кровотечения при наличии обширной раневой поверхности, интермиттирующий безгепариновый ГД имеет определенные преимущества перед низкопоточными методами очищения крови. Но для того чтобы он был достаточно эффективен, приходится проводить короткие процедуры длительностью до 1,5 ч 2–3 раза в сутки. Выбор в пользу вено-венозной ГДФ с предилюцией осуществляется при нестабильности центральной гемодинамики.

Литература

1. *Ермоленко В.М., Николаев А.Ю.* Острая почечная недостаточность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 240 с.
2. *Левчук И.П., Третьяков Н.В.* Медицина катастроф. Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 240 с.
3. *Петров С.В.* Общая хирургия: Учебное пособие. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 768 с.
4. *Alvarado R., Chung K.K., Cancio L.C., Wolf S.E.* Burn resuscitation // Burns. — 2009. — Vol. 35. — P. 4–14.
5. *Atiyeh B., Masellis A., Conte E.* Optimizing Burn Treatment in Developing Low-and Middle-Income Countries with Limited Health Care Resources (Part 3) // Ann. Burns Fire Disasters. — 2010. — Vol. 23. — № 1. — P. 13–18.
6. *Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. et al.* Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76. — № 4. — P. 422–427.

7. *Coca S.G., Bauling P., Schifftner T. et al.* Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis // Am. J. Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49. — № 4. — P. 517–523.
8. *Cochran A., Edelman L.S., Saffle J.R. et al.* The relationship of serum lactate and base deficit in burn patients to mortality // J. Burn Care Res. — 2007. — Vol. 28. — P. 231–240.
9. *Gibran N.S.* Practice Guidelines for Burn Care // J. Burn Care Res. — 2006. — Vol. 27. — № 4. — P. 437–438.
10. *Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P. et al.* Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33. — № 2. — P. 315–322.
11. *Mosier M.J., Pham T.N., Klein M.B. et al.* Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults // J. Burn Care Res. — 2010. — Vol. 31. — № 1. — P. 83–92.
12. *Pham T., Cancio L.C., Gibran N.S.* American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation // J. Burn Care and Res. — 2008. — Vol. 29. — P. 257–266.
13. *Tricklebank S.* Modern trends in fluid therapy for burns // Burns. — 2009. — Vol. 35. — P. 757–767.

6.4. Контраст-индуцированное ОПП

И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев

6.4.1. Терминология и определения

Для обозначения данного состояния в отечественной медицинской литературе до последнего времени чаще применялся термин «рентгеноконтрастная нефропатия». Использовались также словосочетания «контраст-индуцированная нефропатия» (КИН) и «рентгеноконтраст-индуцированная нефропатия» (РКИН). Недавно KDIGO предложило понятие «контраст-индуцированное острое повреждение почек» — КИ-ОПП (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012). *В данной главе мы и будем применять преимущественно этот термин.*

До последнего времени под КИ-ОПП обычно понимали нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) в течение 48 ч после выполнения рентгеноконтрастного исследования при отсутствии других причин, которые могут привести к повышению *Scr*. При этом у 80% пациентов с КИ-ОПП нарастание уровня креатинина происходит в первые сутки после введения контраста (McCullough P.A., Sanberg K.R., 2003). Некоторые авторы, определяя понятие «контраст-индуцированное острое повреждение почек», пролонгируют срок регистрации нарастания концентрации сывороточного креатинина до 3 сут после введения рентгеновского контраста. С введением понятия ОПП, в том числе в последней редакции KDIGO, приведенное выше определение, очевидно, утрачивает свое значение. Но оно продолжает использоваться в некоторых научных исследованиях под названием «традиционного» (Davenport M.S. et al., 2013).

В практической работе более надежно определять КИ-ОПП как снижение экскреторной способности почек спустя 12 ч после внутрисосудистого введения контраста при условии исключения других причин ОПП.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012) для констатации факта снижения экскреторной способности почек с целью определения стадии ОПП следует применять унифицированные критерии, использующиеся для диагностики любого ОПП вне зависимости от его этиологии (Рекомендации 2.1.1–2.1.2 KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012; см. главу I).

Следует заметить, что в большинстве исследований, относящихся к проблеме КИ-ОПП, в диагностике этого состояния не учитывают транзиторное снижение объема мочи, а ориентируются на нарастание концентрации сывороточного креатинина.

По-видимому, целесообразно также дифференцировать все случаи КИ-ОПП на потребовавшие и не потребовавшие ЗПТ.

6.4.2. Этиопатогенез

Согласно современным данным можно выделить по крайней мере пять факторов, способствующих развитию КИ-ОПП (Perrin T. et al., 2012; Seeliger E. et al., 2012; Choudhury D., Ahmed Z., 2006).

Прямое токсическое воздействие РКС на клетки канальцевого эпителия. Большинство современных РКС увеличивают осмолярность тубулярного содержимого, так как гипертоничны по отношению к внеклеточной жидкости, свободно фильтруются, но практически не реабсорбируются и не секретируются. Небольшой тубулярный транспорт в виде канальцевой секреции даже у некоторых современных контрастов (например, йогексола), по-видимому, все же есть. В тубулярных клетках, подвергающихся большой осмотической нагрузке, происходят цитопатологические изменения, проявляющиеся широким спектром клеточных повреждений от вакуолизации эпителиоцитов до некроза («осмотический нефроз»). В последнее время отдельное значение стали придавать и вязкости ренгеноконтрастного агента. Высокая вязкость способствует снижению СКФ и медуллярной оксигенации, затрудняет отток мочи, что способствует ретенции ренгеновских контрастов. Интересно, что вязкость изоосмолярных контрастов превышает вязкость плазмы крови примерно в 11 раз, тогда как высокоосмолярных — только в 2,5 раза.

Контраст-индуцированные изменения в состоянии почечной микроваскулярной гемодинамики. Непосредственно после введения контрастного вещества отмечается кратковременная фаза нарастания почечного кровотока и СКФ, которая сменяется длительным периодом (несколько суток) стойкой почечной вазоконстрикции. Последняя может быть результатом:

а) контраст-индуцированного нарастания интратубулярного давления, приводящего к снижению почечного кровотока;
б) прямого констрикторного воздействия РКС на гладкомышечные сосудистые клетки;
в) активации механизма канальцеклубочковой обратной связи на фоне нарастания осмолярности тубулярного содержимого;
г) контраст-индуцированной экспрессии ряда эндогенных вазоконстрикторных субстанций, таких как эндотелин и аденозин.

Угнетение почечного кровотока неизбежно отражается на состоянии канальцевых клеток, главным образом наружной медуллы, которые особенно подвержены

воздействию ишемии вследствие своей высокой метаболической активности. Эффект ишемии усиливается в ситуациях уже существующих нарушений микроциркуляции, например у пациентов с диабетом и гипертензией.

Реперфузия и токсичность активных форм кислорода (*reactive oxygen species — ROS*). Активация ROS, происходящая за счет последующей реперфузии, также вносит вклад в развитие почечного повреждения. Антиоксидантный резерв снижается у пожилых, а уровень исходного оксидативного стресса повышен у больных диабетом или ХБП, что делает этих пациентов особенно подверженными таким воздействиям.

Токсичность, вызванная воспалением. В почечной ткани РКС могут приводить к активации каскада комплемента и усилению экспрессии провоспалительных цитокинов.

Токсичность, вызванная тубулярной обструкцией. Предполагают, что преципитация интратубулярных протеинов, вызванная РКС, может вносить вклад в развитие КИ-ОПП. Результаты ряда работ свидетельствуют, что массивная преципитация белка Бенс-Джонса может наблюдаться у пациентов с множественной миеломой, и риск этого эффекта уменьшается при использовании современных РКС и гидратации.

6.4.3. Эпидемиология

В настоящее время в мире наблюдается непрерывный рост числа рентгеноконтрастных процедур. Сами процедуры становятся все сложнее, что нередко сопровождается увеличением объема вводимых рентгеновских контрастов. Нарастает и число больных с наличием факторов риска, которым проводятся рентгеноконтрастные исследования. На начало нынешнего столетия только в США выполнялось более 1 млн рентгеноконтрастных процедур в год. При этом частота КИ-ОПП превышала 150 тысяч в год (McCullough P.A., Sanberg K.R., 2003).

В тех же США КИ-ОПП считается третьей по частоте причиной внутрибольничного ОПП. В общей популяции госпитализированных пациентов частота КИ-ОПП варьирует от 1 до 6%, тогда как при наличии серьезных факторов риска (см. ниже) КИ-ОПП может развиваться более чем в 50% случаев (*табл. 6.10*). По другим данным, у людей с нормальной функцией почек КИ-ОПП также развивается редко (0–5%), тогда как у пациентов с сахарным диабетом и умеренным снижением почечной функции ее частота составляет 9–40%, а у больных со значительной выраженностью почечной дисфункции достигает 50–90% (Cox C.D. et al., 2004).

Еще одним важным моментом считается то, что развитие КИ-ОПП, даже не сопровождающееся выраженным ОПП, может ассоциироваться с ухудшением отдаленного прогноза. Например, четырехлетняя выживаемость у пациентов после коронароангиопластики, перенесших и не перенесших КИ-ОПП (нарастание *Scr* > 44,2 мкмоль/л после процедуры), оказалась достоверно меньше по сравнению с теми, у которых роста концентрации сывороточного креатинина не наблюдалось. Двухлетняя выживаемость у лиц с КИ-ОПП, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), не превышает 19% вне зависимости, был ли диализ «острым» или становился «хроническим» (McCullough P.A. et al., 1997).

Наконец, важное следствие увеличения частоты КИ-ОПП — это то, что оно становится серьезной причиной роста затрат на здравоохранение.

Таблица 6.10

Частота и исходы КИ-ОПП

Авторы	Число пациентов	Дефиниция ОПП	Частота ОПП, %	Срок/место наблюдения	Смертность, %
Hoste E.A. et al., 2011	787	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови на 25% от исходного уровня или на 1,5 мг/дл в течение трех суток после введения контраста	16,3	28 сут 1 год	13,1 35,9
Lakhal K. et al., 2011	299	AKIN	14	ОРИТ	18
Rashid A.H. et al., 2009	139	RIFLE	11,5	ОРИТ	31
Valette X. et al., 2012	101	RIFLE vs AKIN	RIFLE: 19 AKIN: 19	ОРИТ	RIFLE: 26,3 AKIN: 31,6

6.4.4. Клиника и диагностика

Диагноз КИ-ОПП ставится на сочетании двух факторов. Во-первых, наличия этиологического фактора — введения РКС. Во-вторых, наличия критериев диагностики ОПП. При этом следует помнить, что диагноз КИ-ОПП по сути является диагнозом исключения. Заметим, что важность такого подхода подчеркивается и в последних рекомендациях KDIGO.

Диагноз КИ-ОПП почти никогда не имеет прижизненного морфологического подтверждения. В некоторых случаях — например, когда частота выявляемых случаев КИ-ОПП в данном лечебном учреждении оказывается непропорционально большой — стоит задуматься о другой вероятной этиологии ОПП (Perrin T. et al., 2012).

В осадке мочи могут обнаруживаться эпителиальные цилиндры, детрит, кристаллы уратов или оксалатов, хотя эти признаки не специфичны (Tublin M.E. et al., 1998).

Наиболее серьезные клинико-лабораторные проявления КИ-ОПП — метаболический ацидоз и гиперкалиемия (Perrin T. et al., 2012).

Предпринимались попытки оценить диагностическую значимость результатов компьютерной томографии для диагностики КИ-ОПП (Yamazaki H. et al., 1997). Но клинико-диагностическая значимость КТ-выявления остаточного накопления рентгеновского контраста в коре почек осталась неопределенной.

Очевидно, что в повседневной практике *Scr* остается и, по-видимому, будет еще долго оставаться краеугольным камнем в диагностике и стратификации тяжести КИ-ОПП. Тем не менее концентрация креатинина в сыворотке крови является малочувствительным и, главное, поздним индикатором острой почечной дисфункции (подробнее см. главу 1). В настоящее время интенсивно оцениваются перспективы использования биомаркеров в диагностике КИ-ОПП и прогнозировании ее исходов.

В этом плане оценивались концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL) в моче

(Schilcher G. et al., 2011), уровень цистатина С в плазме крови (Аниконова Л.И. и соавт., 2012; Briguori C. et al., 2010), концентрации в моче IL-18 (Ling W. et al., 2008), молекулы почечного повреждения 1 (Ribichini F. et al., 2013), протеина, связывающего жирные кислоты печеночного типа (Bachorzewska-Gajewska H. et al., 2009), N-ацетил-β-глюкозоаминидазы (Ren L. et al., 2011). Почти все они оказались более ранними предикторами развития КИ-ОПП, чем *Scr*. При этом исследование NGAL, пожалуй, представляет наибольший интерес. Тем не менее точная роль биомаркеров в диагностике КИ-ОПП остается неопределенной.

6.4.5. Профилактика и лечение

Лечения КИ-ОПП как такового не существует. Точнее, если КИ-ОПП все же развивается, она лечится по общим для ОПП правилам. Поэтому с позиций современной превентивной нефрологии профилактические меры занимают основное место в предупреждении негативных последствий применения йодсодержащих рентгеновских контрастов. При этом разделение мер по профилактике КИ-ОПП на «первичные» и «вторичные» условно.

К «первичной» профилактике можно отнести следующее:

- проведение рентгеноконтрастной процедуры только по строгим показаниям;
- выявление и стратификация факторов риска КИ-ОПП;
- адекватный выбор объема и вида контрастного вещества;
- по возможности отказ от повторных и множественных рентгеноконтрастных исследований;
- отмена нефротоксичных препаратов перед рентгеноконтрастым исследованием;
- по возможности использование альтернативных методов визуализации или альтернативных контрастов.

Учет и оценка выраженности факторов риска — краеугольный камень при выборе мер профилактики КИ-ОПП.

При этом факторы риска можно дифференцировать на ассоциированные с состоянием пациента и связанные с особенностями использования рентгеновского контраста. К первым относятся:

- СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², или нарастание *Scr*, особенно в результате диабетической нефропатии;
- дегидратация;
- пожилой возраст (старше 70 лет);
- застойная сердечная недостаточность;
- подагра;
- сопутствующее применение нефротоксических препаратов: НПВП, метформин, петлевые диуретики, длительный прием иАПФ, амногликозиды.

В эту же группу должны быть включены:

- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- низкий гематокрит;
- гипотензия;
- фракция выброса левого желудочка менее 40%;

- нефротический синдром;
- атопическая аллергия, астма.

К факторам, связанным с особенностями использования контраста, относятся:

- высокие дозы контраста (объем контраста < 100 мл считается почти безопасным);
- высокие осмоляльность и вязкость контраста;
- повторные рентгеноконтрастные процедуры.

Часть критериев, приведенных выше, требует определенных комментариев.

Функциональное состояние почек. По общему мнению, первоначальное состояние функции почки является важнейшей детерминантой последующего развития КИ-ОПП. При оценке функционального состояния почек в плане прогноза развития КИ-ОПП в большинстве случаев критическим уровнем удовлетворительной функции органа долгое время считалась концентрация креатинина в сыворотке крови не более 1,5 мг/дл (132,8 мкмоль/л) или значение расчетной СКФ не менее 60 мл/мин. Эти критерии не вполне согласуются с действующими в современной нефрологии оценками тяжести почечной дисфункции. Однако их придерживалось большинство исследователей данной проблемы. С другой стороны, Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) рекомендует несколько иные показатели: *Scr* — не более 120 мкмоль/л, СКФ — не менее 50 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела.

CI-AKI Consensus Working Panel пришла к согласию о том, что риск КИ-ОПП становится клинически значимым при *Scr* мужчин ≥ 115 мкмоль/л и ≥ 88,4 мкмоль/л у женщин (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012).

В любом случае рекомендации KDIGO предполагают, что «необходимо оценить риск КИ-ОПП и провести скрининг для выявления уже существующих нарушений функции почек у всех пациентов, которым планируется процедура, связанная с внутрисосудистым введением (внутривенным или внутриартериальным) йодсодержащих контрастных веществ» (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012).

Сахарный диабет. Проведенные исследования привели к противоречивым результатам в отношении того, является ли СД сам по себе независимым фактором риска развития КИ-ОПП. В основном принято считать, что наличие СД без нарушения функции почек (см. критерии, приведенные выше) не считается значимым фактором риска развития КИ-ОПП (Cox C.D. et al., 2004).

В то же время нет сомнений в том, что наличие диабетической нефропатии со снижением СКФ значительно увеличивает риск дальнейшего ухудшения функции почек после введения рентгеноконтрастных препаратов.

По нашему мнению, пациенты с СД и сниженной функцией почек или при наличии явных клинических проявлений диабетической нефропатии без признаков ренальной дисфункции должны относиться к группе высокого риска развития КИ-ОПП. В принципе такого же подхода придерживаются и разработчики последних рекомендаций KDIGO, поскольку диабет включен ими в предложенную шкалу оценки факторов риска КИ-ОПП (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012).

Множественная миелома. При множественной миеломе на фоне введения рентгеновских контрастов развивается блокада канальцев вследствие преципитации препаратов с легкими цепями иммуноглобулинов, белка Тамма–Хорсфалла и слущенными канальцевыми клетками. Тем не менее при отсутствии дегидратации и других факторов риска КИ-ОПП при множественной миеломе встречается

не столь уж часто (0,6–1,25% случаев). В то же время риск резко возрастает при наличии у больных гиперурикемии, гиперкальциемии, амилоидоза, уменьшения эффективного объема внеклеточной жидкости, болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов, часто встречающихся у пациентов с множественной миеломой. Тем не менее рекомендации KDIGO относят множественную миелому к недоказанным факторам риска КИ-ОПП.

Стратификация факторов риска КИ-ОПП. У всех больных, которым предполагается проведение рентгенокотрастной процедуры, должна быть оценена степень риска развития КИ-ОПП.

В настоящее время для этих целей могут быть использованы несколько подходов. Согласно рекомендациям ESUR, вероятность появления КИ-ОПП считается высокой при наличии у пациента снижения функции почек (см. выше), сахарного диабета или сочетания любых трех или более обстоятельств, приведенных ниже:

- возраст более 70 лет;
- сахарный диабет;
- повторные рентгеноконтрастные процедуры;
- застойная сердечная недостаточность;
- цирроз печени;
- нефротический синдром;
- заболевания периферических сосудов;
- диуретки (особенно фуросемид);
- НПВП, циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин и др.;
- артериальная гипертензия;
- гиперурикемия и гиперхолестеринемия;
- множественная миелома.

Кроме того, предложены (и продолжают предлагаться) различные оценки степени риска КИ-ОПП в баллах — например, представленные в *табл. 6.11*.

Вид контраста. В настоящее время доступны разные рентгеновские контрасты (*табл. 6.12*).

Таблица 6.11

Стратификация риска развития острого снижения функции почек (рост *Scr* ≥ 88,4 мкмоль/л) после чрескожного коронарного вмешательства

Фактор риска	Число баллов
Клиренс креатинина < 60 мл/мин	2
Применение внутриаортальной контрпульсации	2
Проведение рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям	2
Застойная сердечная недостаточность	1
Гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Заболевания периферических сосудов	1
Объем РКС > 260 мл	1

Примечание: при сумме баллов ≤ 1 КИ-ОПП не развивается; при сумме баллов ≥ 9 КИ-ОПП развивается у 26% больных.

Таблица 6.12

Наиболее распространенные рентгеновские контрасты

Контраст	Осмоляльность	Ионный или не ионный	Коммерческое название
Диатризоат (амидотризоат)	Высокая (1530 мосм/кг H_2O)	Ионный	Урографин Верографин Тразограф Гипак и др.
Йоксаглат	Низкая (580 мосм/кг H_2O)	Ионный	Гексабрис
Йодиксанол	Изо- (290 мосм/кг H_2O)	Неионный	Визипак
Йогексол	Низкая (640 мосм/кг H_2O)	Неионный	Омнипак
Йопамидол	Низкая (616 мосм/кг H_2O)	Неионный	Йопамиро
Йоверсол	Низкая (645 мосм/кг H_2O)	Неионный	Оптирей
Йопромид	Низкая (610 мосм/кг H_2O)	Неионный	Ультравист
Iomeprol	Низкая (620 мосм/кг H_2O)	Неионный	Йомерон
Ioxilan	Низкая (695 мосм/кг H_2O)	Неионный	Оксилан

Внедренные в медицинскую практику до 1969 г., йодсодержащие органические РКС представляют собой соли, диссоциирующие в водных растворах, что, помимо прочего, увеличивает их осмоляльность, которая превышает 1500 мосм/кг H_2O. Препараты второй генерации (неионные, низкоосмолярные — см. табл. 6.12) имеют осмоляльность 600–850 мосм/кг H_2O. Наконец, самыми современными рентгеноконтрастными средствами являются изоосмолярные неионные препараты, практически изотоничные плазме крови (осмоляльность 290 мосм/кг H_2O). Представитель этого класса рентгеновских контрастов — йодиксанол (визипак).

Помимо этого, по химической структуре РКС делятся на мономеры и димеры. К последним из указанных в табл. 6.12 относятся только йоксаглат и йодиксанол.

Согласно имеющимся свидетельствам в популяциях больных с высоким риском КИ-ОПП (пациенты с имеющейся почечной недостаточностью или диабетом) как низкоосмолярные, так и изоосмолярные контрасты приводят к уменьшению риска развития нефропатии по сравнению с высокоосмолярными препаратами.

Более сложным является вопрос о преимуществах изоосмолярных РКС перед низкоосмолярными. По современным данным, если изоосмолярные контрасты и имеют какие-либо преимущества перед низкоосмолярными, то они, по-видимому, невелики (Thomsen H.S. et al., 2008; Hung Y.M. et al., 2012). Поэтому в рекомендации 4.3.2. KDIGO по ОПП указывается, что *лучше использовать либо изоосмолярные, либо низкоосмолярные, чем высокоосмолярные йодсодержащие контрасты у пациентов с повышенным риском КИ-ОПП.*

Доза (объем) контраста коррелирует с частотой нефротоксичности. В связи с этим предложены формулы, позволяющие рассчитать объем вводимого контраста в зависимости от состояния функции почек, например (Laville M. et al., 2010):

$$\text{объем вводимого контраста}_{\text{мл}} = 5 \times [\text{МТ}_{\text{кг}}/\text{Scr}_{\text{микмоль/л}}/88{,}4].$$

Далее определяют отношение полученного объема к СКФ; объем препарата уменьшают до тех пор, пока это соотношение не снизится до 2,62 (Tan N. et al., 2012).

Способ введения РКС тоже может иметь значение в плане развития КИ-ОПП. При внутривенном введении препарата это осложнение зачастую вообще не регистрируется даже у пациентов с исходно повышенным *Scr* (McDonald J.S. et al., 2013). Хотя, по другим данным, внутривенное введение низкоосмолярных йодсодержащих РКС все же является фактором риска нефротоксичности, но не у пациентов с концентрацией *Scr* стабильно ниже 1,5 мг/дл (Davenport M.S. et al., 2013). Наверное в силу этих причин Европейское общество урогенитальной радиологии рассматривает расчетную величину рСКФ 45 мл/мин/1,73 м^2 в качестве «порога» риска КИ-ОПП при внутривенном введении КИ-ОПП (Stacul F. et al., 2011).

Важно, однако, что вероятность появления КИ-ОПП при артериальном введении рентгеноконтрастного препарата не зависит от того, какая сосудистая область исследуется (коронарные сосуды, почки, сосуды конечностей).

Наконец, весьма негативную роль играют повторные рентгеноконтрастные исследования. По возможности не следует проводить повторную ретгеноконтрастную процедуру до тех пор, пока концентрация сывороточного креатинина не вернется к исходному уровню. Желательный интервал между исследованиями составляет 2–3 нед., минимальный — 5 сут. *Наиболее опасно повторное введение контраста в течение ближайших 48 ч после предыдущего.*

Проведение рентгеноконтрастной процедуры на фоне приема представленных выше и других потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов значительно увеличивает риски КИ-ОПП. *По общему правилу, нефротоксичные препараты должны отменяться за двое суток (минимум за сутки) перед рентгеноконтрастным исследованием.* Отдельную проблему представляет собой прием ингибиторов ангиотензин I превращающего фермента. Этот вопрос более подробно будет рассмотрен далее.

Альтернативные РКС. По сути единственным альтернативным РКС является двуокись углерода. Углекислый газ может использоваться в качестве единственной контрастной среды или в сочетании с небольшими дозами йодсодержащих контрастов. Нефротоксичность CO_2 минимальна или вообще отсутствует, но применение этого газа в качестве рентгеноконтрастного агента для получения удовлетворительного качества изображения требует наиболее современных технологий (дигитальная сабтрактационная ангиография). Существенным ограничением в использовании двуокиси углерода в рентгеноконтрастных процедурах является ее выраженная нейротоксичность при непосредственном введении в сосуды мозга или при наличии внутрисердечного шунта «справа налево». Поэтому CO_2 может применяться только в исследованиях областей, расположенных ниже диафрагмы (Funaki B. et al., 2008; Nadolski G.J., Stavropoulos S.W., 2013).

Иногда, хотя и далеко не всегда, необходимую информацию можно получить, заменяя рентгеноконтрастные исследования другими методами: ультразвуковыми, компьютерной томографией (КТ) — без использования рентгеновских контрастов или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Альтернативные визуализирующие процедуры. Отдельного внимания заслуживает МРТ. Парамагнитные контрастные агенты, которые обычно вводятся внутривенно, при МРТ играют ту же роль, что и йодсодержащие рентгеновские контрасты при КТ или ангиографии. Большинство МР-контрастов, используемых в клинической практике, представляют собой хелатные соединения тяжелого металла

гадолиния. При этом ренальный путь выведения для данных препаратов является основным. Вопрос о нефротоксичности контрастов на основе гадолиния остается спорным. Результаты ряда исследований показали, что хелаты гадолиния, по крайней мере в низких дозах, не обладают или почти не обладают нефротоксичностью. В то же время данные, полученные в других наблюдениях, в которых высокие дозы МР-контрастов сравнивались с введением йогексола, выявили практически идентичную частоту нефротоксичности у пациентов с выраженной почечной дисфункцией (*Scr* ≈ 283 мкмоль/л). Как и РКС, контрасты для МРТ проявляют свой нефротоксический эффект преимущественно при внутриартериальном введении (Perazella M.A., 2009).

С другой стороны, помимо потенциальной нефротоксичности, хелаты гадолиния могут способствовать развитию еще одного крайне неприятного осложнения, так называемого нефрогенного системного фиброза (НСФ). Тяжесть данного осложнения оказывается более выраженной у больных, получающих терапию гемодиализом или имеющих исходные значения расчетной СКФ менее 30 мл/мин. В данной связи некоторые авторы рекомендуют у таких больных предпочесть риск КИ-ОПП при введении, использовав весь комплекс профилактических мер, йодсодержащих рентгеновских контрастов, риску нарастания тяжести НСФ при применении препаратов гадолиния (Manjunath V., Perazella M.A., 2011).

Скорее всего МРТ с использованием контрастов на основе гадолиния в настоящее время можно рассматривать в качестве альтернативного метода в основном у пациентов с аллергией на йодсодержащие рентгеновские контрасты.

Подходы к «вторичной» профилактике КИ-ОПП иногда подразделяют на имеющие «надежные» доказательства; подходы, эффективность которых возможна; подходы, эффективность которых сомнительна; перспективные подходы, требующие подтверждения (по другой градации — методы «с аргументированными клиническими доказательствами», «с противоречивыми клиническими доказательствами», «с ограниченными клиническими доказательствами»). Подобные классификации представляется нам не вполне приемлемыми, хотя бы потому, что использование того же N-ацетилцистеина (АЦЦ) может относиться как к способам, *«имеющим надежные доказательства»*, так и к методам с *«противоречивыми клиническими доказательствами»*.

Гидратация. По общему мнению, подтвержденному результатами многих исследований, адекватная гидратация остается наиболее надежным методом профилактики КИ-ОПП. В то же время сведения о способах, объеме и длительности гидратации остаются довольно противоречивыми. При этом используются методы как перорального, так внутривенного введения жидкости. Среди имеющихся рекомендаций существует, например, такая: 0,45% раствор NaCl внутривенно — 1 мл/кг/ч за 12 ч до проведения рентгеноконтрастной процедуры и 12 ч после (желательно поддерживать уровень диуреза примерно 150 мл/ч) (Solomon R. et al., 1994).

Результаты других исследований наводят на мысль о преимуществе изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия над полуизотоничским (0,45%) (Trivedi H.S. et al., 2003). Наиболее серьезные аргументы в пользу превосходства гидратации изотоническими растворами NaCl над гипотоническими в целях профилактики КИ-ОПП по-видимому были получены в большом по объему рандомизированном исследовании C. Mueller и соавт. (2002). Они показали, что применение изотониче-

ского раствора хлорида натрия по сравнению с полуизотоническим снижает частоту развития КИ-ОПП с 2 до 0,7%.

Введение изотонического раствора хлорида натрия — мера, направленая на увеличение объема распределения контрастного препарата. Это препятствует прямому тубулотоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутрипочечной 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 NaCl также способствует увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозии в них контрастного вещества (McCullough P.A., 2008).

Понятно, что на практике реализовать схемы с инфузией изотонического или полуизотонического растворов в течение 24 ч непросто. Поэтому применяют и схемы с меньшей продолжительностью инфузий, например, 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры.

Учитывая быструю всасываемость жидкости в желудочно-кишечном тракте, возникает резонный вопрос о проведении пероральной гидратационной профилактики. Тем более, что рекомендации ESUR предполагают, что больной должен получать по крайней мере 100 мл жидкости перорально или внутривенно каждый час в течение 4 ч до и 24 ч после введения РКС. При высокой температуре окружающей среды введение жидкости, естественно, должно увеличиваться и обеспечивать диурез не менее 1 мл/мин.

Следует, однако, учитывать, что внутривенный режим гидратации намного более эффективен, чем пероральный. Например, у пациентов, получавших инфузии раствора NaCl (12 ч до и 12 ч после рентгеноконтрастной процедуры; 1 мл/кг/ч), частота КИ-ОПП составила 4% против 35% у больных, получавших питье *per os* (Trivedi H.S. et al., 2003).

В целом данные о необходимой длительности инфузионной гидратационной профилактики варьируют от 1–12 ч до и 4–24 ч после процедуры. К сожалению, вопрос об оптимальном режиме гидратации в плане профилактики КИ-ОПП следует признать открытым. Решать его приходится врачу в каждом конкретном случае, опираясь на собственные знания и опыт. По-видимому, чем больше степень риска развития КИ-ОПП, тем более агрессивной должна быть тактика гидратационной профилактики. Нельзя забывать и том, что массивная гидратация не приемлема в ряде ситуаций: например, при состояниях, связанных с задержкой жидкости; в частности, при застойной сердечной недостаточности.

Бикарбонат натрия. Некоторые исследования показали определенные преимущества гидратационной профилактики с использованием в качестве инфузионной среды растворов не хлорида, а бикарбоната натрия. Эффект введения изотонического раствора бикарбоната обусловлен увеличением объема распределения контрастного вещества (аналогично изотоническому раствору хлорида натрия). В изотоническом растворе бикарбоната натрия содержание самого натрия такое же, как и в изотоническом растворе хлорида натрия, — 154 ммоль/л. Считают, что ощелачивание мочи препятствует образованию свободных радикалов, роль которых в развитии рентген-контрастной нефропатии весьма высока (Navaneethan S.D. et al., 2009; Brulotte V. et al., 2013).

Однако вопрос о наличии преимуществ гидрататции бикарбонатом перед хлоридом остается одним из наиболее дискуссионных в проблеме профилактики КИ-ОПП. В одном из первых исследований на эту тему было показано, что применение раствора бикарбоната натрия (154 мэкв/л) в течение 1 ч до рентгеноконтрастной процедуры (3,0 мл/кг массы тела в час) и 3 ч после исследования (1,0 мл/кг массы тела в час) достоверно снижает риск развития КИ-ОПП по сравнению с аналогичным режимом назначения хлорида натрия (1,7 и 13,6% соответственно, $p = 0,02$; Merten G.J. et al., 2004).

В то же время результаты ряда других исследований не привели к столь однозначным заключениям (Ratcliffe J.A. et al., 2009).

В свою очередь результаты метаанализа, выполненного S.D. Navaneethan и соавт. (2009) показали, что гидратация бикарбонатом натрия по сравнению с хлоридом обеспечивает несколько меньшую частоту развития КИ-ОПП, но существенно не сказывается на появлении случаев рентгеноконтрастной нефропатии, потребовавшей ЗПТ или внутрибольничной летальности.

В целом из 12 опубликованных результатов метаанализов в большинстве были обнаружены определенные преимущества бикарбоната натрия перед хлоридом, как средства профилактики КИ-ОПП, однако степень таких преимуществ может быть переоценена в ранних исследованиях (Hung Y.M. et al., 2012).

Во всяком случае рекомендации 4.4.1 и 4.4.2 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury гласят:

«4.4.1. Мы рекомендуем внутривенную экспансию объема [как средство профилактики КИ-ОПП. — *Авт.*] изотоническими растворами либо хлорида, либо бикарбоната натрия пациентов с повышенным риском КИ-ОПП.

4.4.2. Не рекомендуется использовать только пероральную гидратацию у пациентов с повышенным риском КИ-ОПП».

Тем не менее дискуссия о преимуществах и недостатках того или иного способа гидратации для профилактики КИ-ОПП продолжается. Например, в одном из последних метаанализов (не вошедшем в работу Hung Y.M. et al.) было обнаружено, что препроцедурная гидратация бикарбонатом натрия ассоциируется со значимым снижением частоты развития КИ-ОПП. В то же время использование бикарбоната натрия снижало риск развития КИ-ОПП в сочетании с низкоосмолярными, но не изоосмолярными контрастами. При этом не было установлено достоверных различий в отношении внутрибольничной летальности или потребности в ЗПТ при разных режимах гидратации. В свою очередь, введение бикарбоната приводило к существенным изменениям сывороточных концентраций натрия или калия (Jang J.S. et al., 2012).

Так или иначе применение бикарбоната натрия для профилактики КИ-ОПП, безусловно, заслуживает внимания. В плане предотвращения КИ-ОПП можно также попытаться использовать другие агенты, способные подщелачивать мочу, в сочетании с гидратацией хлоридом натрия. В России широко распространенным таким препаратом является блемарен. Он хорошо известен как средство профилактики и лечения мочекаменной болезни. Применяется он и для лечения почечных тубулярных ацидозов. Препарат выпускается в виде шипучих таблеток, в состав которых входят лимонная кислота, бикарбонат калия и цитрат натрия. Средняя суточная доза составляет четыре таблетки. У пациентов из групп риска можно назначать бле-

марен за трое суток до и в течение 1–2 сут после процедуры. Существенным достоинством препарата является практическое отсутствие лекарственной токсичности, недостатком — довольно высокая стоимость. Следует также соблюдать осторожность у пациентов, склонных к гиперкалиемии.

N-ацетилцистеин. После гидратационной профилактики применение АЦЦ является, наверное, вторым по популярности подходом к снижению риска КИ-ОПП. При этом исходят из предположений о том, что он оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и имеет свойства антиоксиданта.

Препарат обладает прямым и непрямым антиоксидантным эффектом. Прямое действие происходит за счет связывания SH-групп с электрофильными участками эндогенных оксидантов и последующим образованием ацетилцистеин-дисульфида. Непрямое влияние N-ацетилцистеина связано с тем, что он является предшественником антиоксиданта глутатиона. Как уже отмечалось ранее, при ОПП отмечается ускоренное образование супероксида, что вызывает дисфункцию эндотелия, потерю способности гладкомышечных элементов к релаксации. Кроме того, отмечены повышение скорости образования пероксинитрита и ускорение апоптоза эндотелиальных клеток. Многочисленные исследования показали, что N-ацетилцистеин способен блокировать указанные процессы за счет выраженного тормозящего влияния на них (Zafarullah M. et al., 2003; Shimizu M.H. et al., 2013).

Число исследований целесообразности применения АЦЦ в плане профилактики КИ-ОПП, наверное, превосходит число оценок эффективности всех остальных подходов, вместе взятых. Кроме того, в литературе до настоящего времени продолжается энергичная дискуссия о смысле применения АЦЦ для снижения риска КИ-ОПП. Объем настоящей главы не позволяет рассмотреть все эти *pro* и *contra*. Поэтому отметим только, что в одном из подробных обзоров были детально проанализированы сведения об итогах применения АЦЦ для профилактики КИ-ОПП, накопленные к 2005 г. Авторы пришли к заключению о том, что, несмотря на имеющиеся контраргументы, в настоящее время АЦЦ скорее всего будет продолжать использоваться по этим показаниям хотя бы потому, что он дешев и относительно безопасен в низких дозах. В то же время они полагают (с чем мы полностью согласны), что клиницисты должны быть предупреждены о том, что нет четких данных об эффективности этого препарата. В любом случае, применяется АЦЦ или нет, для профилактики КИ-ОПП должны использоваться и другие подходы: гидратация изотоническим раствором или раствором бикарбоната, отказ от потенциально нефротоксичных препаратов и минимизация объема ренгеноконтрастного вещества (Shalansky S.J. et al., 2005).

С 2005 г. прошло много времени, но ситуация в отношении АЦЦ изменилась мало. В литературе появились свидетельства как за, так и против целесообразности использования АЦЦ в качестве средства профилактики КИ-ОПП.

По суммированным данным в большинстве клинических исследований ни пероральное, ни внутривенное введение АЦЦ не давало существенного эффекта в плане предотвращения КИ-ОПП. Результаты исследований наводят на мысль, что АЦЦ оказывает непосредственное влияние на уровень креатинина в сыворотке крови, которое не ассоциируется с улучшением функции почек. Только внутривенное введение АЦЦ в высоких дозах может быть потенциально эффективным, однако оно ассоциируется с достоверным нарастанием частоты осложнений. Исследованные популяции гетерогенны, включают в себя пациентов с разным уровнем функ-

ции почек, разными факторами риска и отсутствием общепринятого определения КИ-ОПП. В конечном итоге авторы пришли к заключению о том, что не обнаружено согласующихся доказательств того, что внутривенное введение АЦЦ безопасно и эффективно в плане предотвращения развития КИ-ОПП (Anderson S.M. et al., 2011).

В свою очередь заключение уже подробно цитированного обзора Y.M. Hung и соавт. мало отличается от выводов S.J. Shalansky и соавт. или S.M. Anderson и соавт. Оно сформулировано следующим образом: «Результаты клинических исследований в отношении использования АЦЦ для предотвращения КИ-ОПП остаются дискутабельными. Однако учитывая очень низкую токсичность и стоимость этого препарата, мы рекомендуем пероральное использование АЦЦ в дозе 1,2 г дважды в сутки за день до процедуры и на следующий день после процедуры у пациентов с риском контраст-индуцированной нефропатии» (Hung Y.M. et al., 2012).

Одна из проблем при оценке целесообразности использования АЦЦ для профилактики КИ-ОПП — это несогласованность в отношении доз, путей введения и длительности назначения препарата.

В настоящее время используют пероральный, внутривенный и комбинированный пути введения. В последнем случае сочетают внутривенное и пероральное назначение препарата.

При применении АЦЦ *per os* лекарство обычно назначают в дозах от 200 до 1200 мг 2 раза в сутки в течение 24 ч до и 24 после рентгеноконтрастной процедуры. *Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение per os 600 мг × 2 р. за сутки до выполнения и в первые сутки после введения РКС.*

Перспективы внутривенного введения АЦЦ в настоящее время интенсивно изучаются. Вопрос о дозах, вводимых внутривенно, остается открытым. *Тем не менее внутривенное введение высоких доз АЦЦ может ассоциироваться с развитием тяжелых анафилактоидных реакций.* Поэтому ряд существующих современных рекомендаций не предусматривает рутинного использования внутривенного введения АЦЦ в качестве профилактики КИ-ОПП. *По нашему мнению, внутривенное назначение АЦЦ в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям.*

Но стоит иметь в виду, что если АЦЦ и эффективен для снижения риска КИ-ОПП, то его ренопротекторное действие дозозависимо. Кроме того, есть основания полагать, что этот препарат не дает существенного эффекта при введении больших объемов контраста (> 140 мл).

Так или иначе, KDIGO *рекомендует*: «4.4.3. Мы предлагаем использовать пероральный прием АЦЦ в сочетании с в/в введением изотонических растворов кристаллоидов, у пациентов с повышенным риском КИ-ОПП».

Антагонисты аденозина (теофиллин и аминофиллин). Активации эндогенного аденозина в патогенезе КИ-ОПП придают отдельное значение. Считается, что под его влиянием усиливается почечная вазоконстрикция (в большей степени выносящих артериол), что в целом ведет к уменьшению почечного кровотока и перфузионного давления.

Тем не менее исследования эффективности теофиллина или аминофиллина в плане профилактики КИ-ОПП дали противоречивые результаты. Как и во многих предыдущих случаях, остается нерешенным вопрос о дозах и способах введения этих средств.

Результаты некоторых исследований указывали на то, что теофиллин дает положительные результаты в плане профилактики КИ-ОПП (Erley C.M. et al., 1994). Тем не менее итоги ряда других разработок не подтвердили его отчетливого нефропротективного действия, особенно у пациентов со сниженной функцией почек (Kinbara T. et al., 2010; Dai B. et al., 2012). *В связи с этим в настоящее время от использования антагонистов аденозина с целью профилактики контраст-индуцированного ОПП следует воздержаться.*

Допамин и фенолдопам. Принято считать, что в низких («почечных») дозах (1–3 мкг/кг массы тела в минуту) допамин стимулирует два типа допаминэргических рецепторов: D_1 и D_2. При этом активация D_2-рецепторов приводит к вазоконстрикции, а D_1 увеличивает почечный кровоток и натрийурез. В «почечных» дозах, как полагают, допамин преимущественно стимулирует D_1-рецепторы, поэтому предполагаемая способность данного препарата в низких дозах вызывать почечную вазодилатацию широко использовалась и продолжает использоваться в попытках восстановления функции почек при разных вариантах ОПН. Эти же особенности действия допамина навели на мысль об его применении в профилактике КИ-ОПП. Несмотря на отдельные исключения, в целом такие попытки оказались неудачными (Gare M. et al., 1999; Abizaid A.S. et al., 1999). В настоящее время существует практически полное согласие и о том, что применение допамина не дает существенного нефропротекторного эффекта при проведении рентгеноконтрастных процедур. Фенолдопам — это селективный агонист D_1-рецепторов. Под его влиянием происходит дилатация периферических, мезентериальных и почечных артерий. При этом в почках фенолодопам, по-видимому, в большей степени увеличивает медуллярный кровоток. Первые результаты исследований у людей дали, казалось бы, позитивные данные в плане целесообразности использования этого препарата для профилактики КИ-ОПП. Однако в большинстве исследований такой эффект фенолдопама подтверждения не нашел (Stone G.W. et al., 2003; Tumlin J.A. et al., 2003). Серьезным препятствием использования фенолдопама для профилактики КИ-ОПП является его способность вызывать гипотензию. В одной работе сравнивали внутривенное и интраренальное (в почечную артерию) введение фенолдопама. В последнем случае отмечено меньшее снижение СКФ и системного артериального давления (Weisz G. et al., 2009). Вопрос о том, насколько такая технология может найти практическое применение, остается открытым.

Большинство авторитетных специалистов считает, что использование фенолдопама в стратегии профилактики КИ-ОПП не имеет существенных перспектив.

Диуретики. При исследовании 78 пациентов после ангиографии сердца было обнаружено, что частота КИ-ОПП у больных, получавших только инфузии полуизотонического раствора NaCl, составила 11%, получавших солевой раствор вместе с маннитолом — 28%, получавшим солевой раствор вместе с фуросемидом — 40%. При этом только частота развития КИ-ОПП у больных, получавших фуросемид, достоверно превышала значения этого показателя у пациентов, которым назначались инфузии маннитола (Solomon R. et al., 1994).

В другой работе обследованы 98 больных, получавших внутривенную гидратацию, фуросемид, низкие дозы допамина или маннитол. Достоверной разницы между группами в частоте снижения функции почек через 48 ч после введения контраста обнаружено не было (Stevens M.A. et al., 1999).

Тем не менее интересно, что в одном из совсем недавних исследований было обнаружено, что применение низких доз фуросемида в сочетании с адекватной гидратацией давало лучший нефропротективный эффект после использования РКС, чем одна только гидратация (Gu G.Q. et al., 2013). Насколько справедливы такие заключения, покажет будущее.

На сегодняшний день все же следует считать, что маннитол по крайней мере не дает дополнительного позитивного эффекта в плане профилактики КИ-ОПП, а фуросемид, по-видимому, даже может способствовать ее развитию.

Аскорбиновая кислота. Антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты также навели на мысль о целесообразности ее применения для снижения риска развития КИ-ОПП. При обследовании 231 больного с уровнем *Scr* > 1,2 мг/дл (106 мкмоль/л) после чрескожного кардиоинтервенционного вмешательства, было найдено, что пероральный прием аскорбиновой кислоты (3,0 г за 2 ч до процедуры, 2,0 г на ночь после исследования и 2,0 г на следующее утро) действительно ассоциируется с небольшим, но статистически достоверным снижением вероятности развития КИ-ОПП. С другой стороны, результаты исследования REMEDIAL показали, что дополнение комбинации хлорида натрия и АЦЦ аскорбиновой кислотой и не приводит к существенному снижению вероятности развития КИ-ОПП. Оба таких сочетания (хлорид натрия плюс АЦЦ и хлорид натрия, АЦЦ, аскорбиновая кислота) в равной степени значительно уступают комбинированному назначению бикарбоната натрия и АЦЦ (Briguori C. et al., 2007).

Доступность и дешевизна аскорбиновой кислоты делают ее профилактическое использование у пациентов, подвергающихся рентгеноконтрастным исследованиям, весьма привлекательным. В то же время эффективность ее применения должна быть проверена.

Ингибиторы АПФ. иАПФ — одна из наиболее спорных групп лекарственных препаратов, предлагаемых для профилактики КИ-ОПП. Некоторые специалисты считают, что они могут применяться в данном случае, другие полагают, что блокаторы РАС, напротив, могут способствовать развитию КИ-ОПП. В сравнительно недавнем обзоре K. Patel и соавт. привели конфликтные результаты краткосрочного и долгосрочного применения иАПФ для профилактики КИ-ОПП, особенно в группах высокого риска (Patel K. et al., 2011). Кроме того, было показано, что у лиц, принимавших иАПФ или БРА, частота развития КИ-ОПП достоверно выше, чем у не принимавших эти препараты (Umruddin Z. et al., 2012). *В настоящее время специалисты полагают, что иАПФ с целью профилактики КИ-ОПП рекомендовать не стоит. Правильнее отменить эти средства перед проведением рентгеноконтрастного исследования.*

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). Применение БКК с целью профилактики КИ-ОПП — не менее сложный вопрос, чем использование ингибиторов АПФ. БКК в целом в большей степени снижают тонус приносящей артериолы, чем выносящей, что особенно характерно для дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (недигидропиридиновые БКК в определенной мере уменьшают тонус и эфферентной артериолы, в чем их действие сближается с гемодинамическим эффектом иАПФ). При повышенном уровне системного артериального давления этот эффект дигидропиридинов приводит к усугублению интрагломерулярной гипертензии со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями. В плане профилакти-

ки КИ-ОПП в основном изучались дигидропиридины с разной длительностью действия. Результаты исследований оказались неоднозначными, но в частности было найдено, что назначение фелодипина (10 мг за 4 ч до процедуры на фоне адекватной гидратации) ассоциируется с большим приростом *Scr* по сравнению с плацебо). Так или иначе, *данные, имеющиеся на сегодняшний момент, не позволяют рекомендовать БКК в качестве средств профилактики КИ-ОПП.*

Статины обладают гиполипидемическим действием, могут улучшать растяжимость артерий (за счет влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию) и снижать выраженность воспалительного и оксидативного стрессов. Результаты опубликованного к настоящему времени ретроспективного исследования позволили предположить, что применение этих препаратов действительно может снизить частоту развития КИ-ОПП. *Однако перспективы применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы непосредственно как препаратов, профилактирующих развитие КИ-ОПП, нуждаются в дальнейшем изучении.*

Другие лекарственные средства. В качестве лекарственных препаратов, способствующих снижению риска КИ-ОПП, в клинических и экспериментальных исследованиях в последние годы изучаются атриальный натрийуретический пептид (анаритид), антагонисты эндотелина, простагландин E_1, L-аргинин, эритропоэтин. Судить о перспективах этих подходов придется в будущем.

Превентивный гемодиализ или гемофильтрация в профилактике КИ-ОПП. Рентгеновские контрасты хорошо выводятся при гемодиализе, что послужило основой для использования этой процедуры в плане профилактики КИ-ОПП. Тем не менее проведенные исследования дали неоднозначные результаты. В частности, было показано, что гемодиализ может даже ухудшить состояние почек у пациентов после рентгеноконтрастного исследования вследствие усугубления гиповолемии и, соответственно, ишемии почек. Ограниченное число исследований, проведенных в основном итальянскими специалистами, позволило предположить, что применение гемофильтрации до и после ретгеноконтрастной процедуры у пациентов с высокой степенью риска КИ-ОПП (*Scr* > 4,0 мг/дл) в плане профилактики дальнейшего ухудшения функции почек более эффективно, чем применение солевых растворов или гемодиализа. Роль методов экстракорпорального очищения крови для профилактики КИ-ОПП требует дальнейшего изучения, и они едва ли могут быть рекомендованы в рутинную клиническую практику (Cruz D.N. et al., 2012).

Аппаратная гидратация. В последние время испытываются методы сверхмассивной гидратации для профилактики КИ-ОПП в группах риска. Первые результаты выглядят обнадеживающе, но насколько они окажутся эффективными, покажет будущее (Briguori C. et al., 2011).

В целом в отношении большинства из упомянутых выше подходов к профилактике КИ-ОПП KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury говорят сплошные «не»:

«4.4.4. Мы предлагаем не использовать теофиллин для предотвращения КИ-ОПП;

4.4.5. Не рекомендуется использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП;

4.5.1: Мы предлагаем не применять профилактическое использование интермиттирующего гемодиализа или гемофильтрации для удаления контрастных веществ у пациентов с повышенным риском КИ-ОПП» (KDIGO Clinical Practice Guideline..., 2012).

Профилактика анафилактических реакций. В практической деятельности важное место в профилактике КИ-ОПП занимает предотвращение аллергических последствий введения рентгеновских контрастов. Атопические реакции, индуцируемые РКС, обусловлены высвобождением гистамина и других медиаторов. Они встречаются чаще у пациентов, склонных к аллергическим заболеваниям, и представляют одну из основных опасностей при клиническом использовании РКС. Хемотоксические эффекты рентгеновских контрастов наблюдаются практически всегда и частично объясняются осмотической активностью РКС, их липофильностью, электрическим зарядом, способностью взаимодействовать с биомакромолекулами и др.

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

В частности, существует следующая схема:

- за 12 ч до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона *per os*;
- за 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона 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.

С другой стороны, в нашей практике хороший клинический эффект доказала другая простая схема профилактики анафилактоидных реакций при использовании РКС. Непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту внутривенно болюсом вводятся:

- 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.

Премедикация по этим схемам почти всегда позволяет избежать нежелательных аллергических реакций после введения РКС.

Существенно, что краткий пероральный курс преднизолона до и после введения контраста несколько снижал нарастание NGAL и KIM-1 в моче, протеинурии и альбуминурии. Эти данные могут свидетельствовать об определенном протекторном воздействии кортикостероидов на почечные канальцы в условиях применения РКС (Ribichini F. et al., 2013).

Рентгеноконтрастные процедуры, особенно связанные с внутриартериальным введением контраста, у представителей групп высокого риска КИ-ОПП должны проводиться только в стационаре.

Поскольку специфического лечения КИ-ОПП как такового не существует, основной упор переносится на меры профилактики (см. выше). В подавляющем большинстве случаев транзиторное нарастание *Scr* или снижение СКФ разрешается самопроизвольно и требует только наблюдения за состоянием почечной функции.

Тяжелые случаи КИ-ОПП, приведшие к развитию олигурического ОПП, лечатся по общим принципам терапии острой почечной недостаточности, в том числе с использованием методов заместительной почечной терапии. *Показания к началу*

ЗПТ в данной ситуации не отличаются от показаний при других вариантах ОПП. При этом пациенты с олигурическим ОПП, возникшей вследствие введения РКС, должны находиться либо в отделениях интенсивной терапии, либо в специализированных нефрологических центрах, обладающих возможностями для проведения ЗПТ при ОПП. Соответствующим образом ведение таких больных должно осуществляться реаниматологами или нефрологами, владеющими методами эфферентной почечной терапии. При необходимости в качестве консультантов должны привлекаться специалисты по профилю основной патологии, способствовавшей развитию КИ-ОПП: кардиологи, диабетологи, сосудистые хирурги и др.

Больные, перенесшие транзиторное нарастание (более 25% от исходного уровня) сывороточного креатинина после рентгеноконтрастных вмешательств, подлежат наблюдению врачами общей практики. Каких-либо общепринятых рекомендаций по контролю состояния функции почек у таких пациентов не существует. Мы полагаем, что в данной ситуации должно проводиться измерение *Scr* через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки пациента, дополненное вычислением одного из «расчетных» значений СКФ. Тенденция к нарастанию концентрации сывороточного креатинина или снижения уровня СКФ должна служить основанием для консультации нефролога. Тактика последующего наблюдения за пациентами с тяжелыми вариантами КИ-ОПП (олигурическое ОПП и ОПП, потребовавшая ЗПТ) индивидуальна. В случае необходимости длительного применения ЗПТ при удовлетворительном общем состояние пациент может находиться на амбулаторном диализе.

Следует подчеркнуть, что пациент, которому планируется рентгеноконтрастное исследование, должен быть информирован о возможных негативных последствиях этой процедуры. Ему также должна быть предоставлена информация о наличии и степени факторов риска, имеющихся у него лично. Кроме того, больного следует предупредить о недостатках или преимуществах разных видов рентгеновских контрастов, имеющихся в настоящее время на рынке.

6.4.6. Заключение

Таким образом, при наличии факторов риска КИ-ОПП необходимо провести нижеследующие мероприятия.

1. Отменить все нефротоксичные препараты и диуретики не менее чем за 24 ч (в крайнем случае за 48 ч) до исследования.
2. Обсудить возможность проведения визуализирующего исследования без контрастного вещества (компьютерная томография без сосудистой программы).
3. При необходимости следует установить центральный венозный катетер.
4. С учетом клинических данных и величины ЦВД оценить волемический статус.
5. Произвести расчет дозы контрастного вещества на килограмм массы тела пациента. Доза должна быть уменьшена при снижении СКФ и застойной СН. Рассчитать длительность инфузии таким образом, чтобы при окончании визуализирующего исследования сразу же завершить введение препарата.
6. Осуществить программу профилактики (изотонические растворы хлорида/бикарбоната натрия, АЦЦ).
7. При отягощенном аллергологическом анамнезе/наличии факторов риска провести профилактику возможных анафилактоидных реакций.

8. После прекращения инфузии контраста ввести 20 мл физиологического раствора, для того чтобы исключить возможность задержки контраста в мертвом пространстве вен конечностей.

Литература

1. *Аниконова Л.И., Радченко В.Г., Рясянский В.Ю. и соавт.* Цистатин С как ранний биомаркер контраст-индуцированного острого почечного повреждения // Нефрология. — 2012. — № 2. — С. 84–89.
2. *Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al.* Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 260–263, A5.
3. *Anderson S.M., Park Z.H., Patel R.V.* Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy // Ann. Pharmacother. — 2011. — Vol. 45. — P. 101–107.
4. *Bachorzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S.* NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine // Adv. Med. Sci. — 2009. — Vol. 54. — P. 221–224.
5. *Briguori C., Airoldi F., D'Andrea D. et al.* Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 1211–1217.
6. *Briguori C., Visconti G., Rivera N.V. et al.* Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 2117–2122.
7. *Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al.* Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II) RenalGuard System in in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1260–1269.
8. *Brulotte V., Leblond F.A., Elkouri S. et al.* Bicarbonates for the prevention of postoperative renal failure in endovascular aortic aneurysm repair: a randomized pilot trial // Anesthesiol. Res. Pract. — 2013. — 467326. doi: 10.1155/2013/467326.
9. *Choudhury D., Ahmed Z.* Drug-associated renal dysfunction and injury // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — Vol. 2. — P. 80–91.
10. *Cox C.D., Tsikouris J.P.* Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature // J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 44. — P. 327–337.
11. *Cruz D.N., Coh C.Y., Marenzi G. et al.* Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review // Am. J. Med. — 2012. — Vol. 125. — P. 66–78.
12. *Dai B., Liu Y., Fu L. et al.* Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — Vol. 60. — P. 360–370.
13. *Davenport M.S., Khalatbari S., Dillman J.R. et al.* Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material // Radiology. — 2013. Vol. 267. — P. 94–105.
14. *Erley C.M., Duda S.H., Schlepckow S. et al.* Adenosine antagonist theophylline prevents the reductionof glomerular filtration rate after contrast media application // Kidney Int. — 1994. — Vol. 45. — P. 1425–1431.

15. *Funaki B.* Carbon dioxide angiography // Semin. Intervent. Radiol. — 2008. — Vol. 25. — P. 65–70.
16. *Gare M., Haviv Y.S., Ben-Yehuda A. et al.* The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 1682–1688.
17. *Gu G.Q., Lu R., Cui W. et al.* Low-dose furosemide administered with adequate hydration reduces contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography // Cardiology. — 2013. — Vol. 125. — P. 69–73.
18. *Hung Y.M., Lin S.L., Hung S.Y. et al.* Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography // World J. Cardiol. — 2012. — Vol. 4. — P. 157–172.
19. *Jang J.S., Jin H.Y., Seo J.S. et al.* Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury — a systematic review and meta-analysis // Circ. J. — 2012. — Vol. 76. — P. 2255–2265.
20. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int. Suppl. — 2012. — Vol. 2. — № 1. www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines.
21. *Kinbara T., Hayano T., Ohtani N. et al.* Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing contrastinduced nephropathy // J. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 174–179.
22. *Laville M., Juillard L.* Contrast-induced acute kidney injury: how should at-risk patients be identified and managed? // J. Nephrol. — 2010. — Vol. 23. — P. 387–398.
23. *Ling W., Zhaohui N., Ben H. et al.* Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography // Nephr. Clin. Prac. — 2008. — Vol. 108. — P. 176–181.
24. *Manjunath V., Perazella M.A.* Imaging patients with kidney disease in the era of NSF: can it be done safely? // Clin. Nephrol. — 2011. — Vol. 75. — P. 279–285.
25. *McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — P. 368–375.
26. *McCullough P.A., Sandberg K.R.* Epidemiology of contrast-induced nephropathy // Rev. Cardiovasc. Med. — 2003. — Vol. 4. — Suppl. 5. — P. S3–S9.
27. *McCullough P.A.* Multimodality prevention of contrast-induced acute kidney injury // Am. J. Kidney Dis. — 2008. — Vol. 51. — P. 169–172.
28. *McDonald J.S., McDonald R.J., Comin J. et al.* Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis // Radiology. — 2013. — Vol. 267. — P. 119–128.
29. *Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al.* Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 2328–2334.
30. *Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 329–336.
31. *Nadolski G.J., Stavropoulos S.W.* Contrast alternatives for iodinated contrast allergy and renal dysfunction: options and limitations // J. Vasc. Surg. — 2013. — Vol. 57. — P. 593–598.
32. *Navaneethan S.D., Singh S., Appasamy S. et al.* Sodium bicarbonate therapy for prevention of con-trast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. — 2009. — Vol. 53. — P. 617–627.

33. *Nguyen S.A., Suranyi P., Ravenel J.G. et al.* Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function // Radiology. — 2008. — Vol. 248. — P. 97–105.
34. *Patel K., King C.A., Jovin I.S.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention // Cardiovasc. Revasc. Med. — 2011. — Vol. 12. — P. 90–93.
35. *Perazella M.A.* Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 4. — P. 461–469.
36. *Perrin T., Descombes E., Cook S.* Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology // Swiss. Med. Wkly. — 2012. — Vol. 142. — w13608. doi: 10.4414/smw.2012.13608.
37. *Ratcliffe J.A., Thiagarajah P., Chen J. et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate and N-acetylcysteine // Int. J. Angiol. — 2009. — Vol. 18. — P. 193–197.
38. *Ren L., Ji J., Fang Y. et al.* Assessment of urinary a-acetyl-β-glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy // J. Int. Res. — 2011. — Vol. 39. — P. 647–653.
39. *Ribichini F., Gambaro A., Pighi M. et al.* Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology // Nephrol. — 2013. — Vol. 26. — P. 586–593.
40. *Shalansky S.J., Pate G.E., Levin A., Webb J.G.* N-acetylcysteine for prevention of radiocontrast induced nephrotoxicity: the importance of dose and route of administration // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 997–999.
41. *Schilcher G., Ribitsch W., Otto R. et al.* Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study) // BMC Nephrol. — 2011. — Vol. 12. — № 39. doi: 10.1186/1471–2369–12–39.
42. *Shimizu M.H., Volpini R.A., de Bragança A.C.* N-acetylcysteine attenuates renal alterations induced by senescence in the rat // Exp. Gerontol. — 2013. — Vol. 48. — P. 298–303.
43. *Seeliger E., Sendeski M., Rihal C.S., Persson P.B.* Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention // Eur. Heart. J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2007–2715.
44. *Solomon R., Werner C., Mann D. et al.* Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1416–1420.
45. *Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P. et al.* Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines // Eur. Radiol. — 2011. — Vol. 21. — P. 2527–2541.
46. *Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J. et al.* A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 403–411.
47. *Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A. et al.* Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2284–2291.
48. *Tan N., Liu Y., Zhou Y.L. et al.* Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: a predictor of contrast-induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention // Catheter Cardiovasc. Interv. — 2012. — Vol. 79. — P. 70–75.

49. *Thomsen H.S., Morcos S.K., Erley C.M. et al.* The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography // Invest. Radiol. — 2008. — Vol. 43. — P. 170–178.
50. *Trivedi H.S., Moore H., Nasr S. et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity // Nephron Clin. Pract. — 2003. — Vol. 93. — P. C29–C34.
51. *Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S.* Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy // Am. Heart. J. — 2002. — Vol. 143. — P. 894–903.
52. *Umruddin Z., Moe K., Superdock K.* ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy // J. Nephrol. — 2012. — Vol. 25. — № 5. doi: 10.5301/jn.5000059.
53. *Weisbord S.D., Palevsky P.M.* Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — P. 273–280.
54. *Weisz G., Filby S.J., Cohen M.G. et al.* Safety and performance of targeted renal therapy: the Be-RITe! Registry // J. Endovasc. Ther. — 2009. — Vol. 16. — P. 1–12.
55. *Yamazaki H., Oi H., Matsushita M. et al.* Renal cortical retention on delayed CT after angiography and contrast associated nephropathy // Br. J. Radiol. — 1997. — Vol. 70. — P. 897–902.
56. *Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M.* Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // Cell. Mol. Life Sci. — 2003. — Vol. 1. — P. 6–20.

6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе

Т.В. Антонова, И.Г. Каюков

Терминология и определения. Лептоспироз — острая зоонозная инфекция, протекающая с высокой лихорадкой, тяжелой интоксикацией и преимущественным поражением почек, печени, нервной системы, нередко с развитием геморрагического синдрома, желтухи и резко выраженными миалгиями.

Впервые как самостоятельное заболевание инфекция была описана немецким ученым А. Weil (1886) и русским врачом Н.П. Васильевым (1888). В связи с этим заболевание получило наименование болезнь Вейля–Васильева. В дальнейшем лептоспироз был известен под названиями, обусловленными обстоятельствами его возникновения: водная лихорадка, лихорадка купальщиков, болезнь свинопасов, покосная лихорадка, японская семидневная лихорадка и др.

Большинство отечественных и ряд зарубежных инфекционистов (Hurst F.P. et al., 2009) считают целесообразным выделять желтушные и безжелтушные формы лептоспироза. Причем последние характеризуются более тяжелым течением и высокой летальностью. За рубежом под синдромом Вейля (Weil's syndrome) или болезнью Вейля (Weil's disease) нередко понимают исключительно тяжелые формы лептоспироза, сопровождающиеся желтухой, развитием ОПП и легочными кровотечениями или варианты заболевания с полиорганной недостаточностью (Seguro A.C., Andrade L., 2013).

Среди инфекций, ассоциированных с развитием острого повреждения почек (ОПП), лептоспироз занимает особое место, так как поражение почек тесно связа-

но с патогенезом заболевания, а клинико-лабораторные проявления повреждения этого органа являются закономерными (почти обязательными) его признаками. Помимо поражений почек эта инфекция привлекает к себе внимание в связи со склонностью к тяжелому течению и развитию других угрожающих жизни больного осложнений. К ним относятся инфекционно-токсический шок, массивный геморрагический синдром, гемолитическая анемия, тяжелый инфекционно-токсический миокардит, печеночная недостаточность, поражения легких и др. Однако ОПП как изолированно, так и в сочетании с другими органными и системными поражениями при этой инфекции встречается наиболее часто. Следует отметить что, несмотря на разработанные методы диагностики, этиотропной и патогенетической терапии, летальность при лептоспирозе остается высокой. При этом существенная роль в неблагоприятном исходе заболевания принадлежит именно ОПП (Антонова Т.В., 2005; Forbes A.E. et al., 2012; Daher Ede F. et al., 2010; Cerqueira T.B. et al., 2008).

Этиология. Лептоспиры относят к роду *Leptospira* (ранее были описаны как спирохеты) семейства *Leptospiraceae*. Выделяют виды паразитический (*L. interrogans*) и сапрофитный (*L. biflexa*), которые подразделяют на серотипы и серогруппы (серовары), разграниченные в зависимости от антигенной структуры микроорганизмов. Возбудители лептоспироза человека и животных относятся к виду *L. interrogans*, причем известно около 200 патогенных серотипов и 23 серогруппы. В России циркулируют лептоспиры 13 серогрупп, основное значение в патологии человека имеют *L. grippothyphosa, L. pomona, L. icterohaemorrhagica, L. canicola, L. hebdomadis, L. tarassovi*.

Лептоспиры характеризуются наличием многочисленных (15–20) мелких завитков (от лат. *leptos* — мелкий, нежный; *spira* — завиток). Представляют собой мелкие микроорганизмы спиралевидной формы (длина 6–12 мкм, толщина 0,15–0,20 мкм). Лептоспиры подвижны, способны к поступательному, вращательному и сгибательному движению. Микроорганизмы грамотрицательны, по Романовскому—Гимзе окрашиваются в розовый цвет, при серебрении — в коричневый. Культивируются в анаэробных условиях на искусственных средах с добавлением кроличьей сыворотки при температуре 25–35 °С и pH 7,2–7,4. Рост лептоспир происходит медленно, их можно обнаружить лишь после 8–10-го дня культивирования. Небольшие размеры микроорганизмов объясняют возможность их накапливания в просвете извитых канальцев почек, а способность возбудителей к активному движению обеспечивает преодоление барьеров кожных и слизистых покровов при их проникновении в организм человека.

При разрушении лептоспир выделяется эндотоксин, имеющий существенное значение в патогенезе инфекции. К факторам патогенности также относят способность (и склонность) микроорганизмов к адгезии на эндотелии капилляров и эритроцитах. Кроме того, патогенные лептоспиры в процессе жизнедеятельности выделяют агрессивные субстанции: гиалуронидазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, цитопатогенные факторы, термолабильные и термостабильные токсические вещества, которые чаще обозначаются как токсические метаболиты.

Лептоспиры относятся к гидрофилам, этим во многом обусловлены эпидемиологические особенности вызванного ими заболевания. Они длительно выживают в пресной воде, что обеспечивает продолжительное сохранение микроорганизмов в природных условиях. Возбудители устойчивы к действию низких температур, не

утрачивают активность после замораживания. В естественных водоемах они могут оставаться жизнеспособными 2–3 нед., в почве — до 3 мес., на пищевых продуктах — несколько дней. Лептоспиры чувствительны к действию ультрафиолетового облучения, кислот, щелочей, дезинфицирующих веществ, нагреванию.

Из лабораторных животных к лептоспирам восприимчивы морские свинки, кролики-сосунки, золотистые хомячки и др., погибающие на 5–6-й день после заражения обычно при наличии желтухи и кровотечений (Антонова Т.В., 2005).

Эпидемиология. Лептоспироз представляет собой классический зооноз. Инфекция распространена повсеместно, особенно часто встречается в тропических и субтропических регионах Азии, центральной и Южной Америки, Африки и Австралии; регистрируется более чем в 80 странах мира, включая Россию.

Резервуарами инфекции в природе служат разнообразные животные, обитающие в различных климатогеографических зонах. Болеют лептоспирозом хищники, насекомоядные, домашние (собаки) и сельскохозяйственные животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи). В поддержании инфекции в природных и антропургических очагах ключевая роль принадлежит грызунам (серые и черные крысы, полевые мыши и др.). Среди животных периодически возникают эпизоотии, во время которых заболевания могут проявляться в острой форме с возможным тяжелым течением и гибелью животных. Однако чаще инфекция приобретает хроническую форму, что сопровождается длительным выделением лептоспир во внешнюю среду.

В организме животных микробы накапливаются преимущественно в почках и выделяются с мочой, интенсивно инфицируя окружающую среду. Длительность лептоспирурии у животных различна и составляет, например, у грызунов от 1 мес. до 1 года. Установлено, что продолжительность периода выделения лептоспир с мочой у собак может достигать 700 дней, что способствует формированию стойких очагов инфекции.

Природные очаги лептоспироза располагаются преимущественно в лесной, лесотундровой зонах, по долинам рек и ирригационных каналов проникают в лесостепную и полупустынную зоны, приурочены к сырым, заболоченным и чрезмерно увлажненным местам. Во влажных биотопах возбудители продолжительное время сохраняют жизнеспособность во внешней среде. Лептоспиры относятся к гидробионтам: они устойчивы к действию низких температур окружающей среды и длительно выживают в воде, что обеспечивает широкое инфицирование животных и, следовательно, постоянное поддержание инфекции в природном очаге. Наивысшая интенсивность эпизоотического процесса и наибольший эпидемический потенциал природного очага достигаются в летне-осенний период (июнь–октябрь), что связано с пиком численности мелких млекопитающих. Как при любом зоонозе, *больной лептоспирозом человек источником инфекции, как правило, не является.*

Заражение людей осуществляется разными путями: через инфицированную выделениями животных воду — при употреблении ее для питья, хозяйственных нужд, при купании (лептоспиры способны внедряться через неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки). Имеет значение употребление в пищу контаминированных лептоспирами продуктов питания (загрязненных выделениями животных), возможно заражение человека при использовании в пищу мяса или молока больных животных. Инфицирование людей происходит также контактным путем при уходе за животными, убое и обработке животного сырья, что формирует группу про-

фессионального риска заражения, в которую входят работники животноводческих хозяйств, мясокомбинатов и т.п. Кроме того, профессиональный риск заражения имеют работники коммунального хозяйства, дератизаторы, работники сельского хозяйства (рисоводы, заготовители сена и др.). В последнее время к группе риска заражения лептоспирозом относят спортсменов, занимающихся водными видами спорта (Forbes A.E. et al., 2012).

Болеют преимущественно взрослые. Заболевание регистрируется как в виде вспышек, так и спорадических случаев. Заражение людей, связанное с природными очагами инфекции, обычно происходит в летний и осенний сезоны.

Среди городского населения лептоспироз регистрируется чаще в виде спорадических случаев или профессиональных вспышек. Заражение горожан обычно обусловлено контактами с природными очагами (посещение садоводческих и дачных участков, лесов и т.п.) либо с наличием синантропных грызунов в жилищах, в последнее время — с широким распространением инфекции среди домашних собак. Примером может служить эпидемиологическая ситуация в Санкт-Петербурге. В 1990-е годы в городе возникла эпизоотия среди собак: зараженность лептоспирами домашних животных составила около 16% (от 2,6% до 28,2%), что превысило показатели в популяции серых крыс — в среднем 11,3% (от 7,6% до 19,3%), которые ранее служили основным резервуаром инфекции в городе (Трифонова Г.Ф., 2003).

Инфицированность домашних собак лептоспирами признается объективным интегральным показателем санитарно-эпидемиологического неблагополучия мегаполиса. В Санкт-Петербурге, несмотря на невысокий уровень заболеваемости лептоспирозом (1999 г. — 0,8 случаев на 100 тыс. населения, 2000 г. — 1,3 на 100 тыс., 2001 г. — 1,6 на 100 тыс., при показателях по Российской Федерации соответственно от 0,82 до 0,99 на 100 тыс.), летальность при этой инфекции составляла в эти годы 10–25%. Объяснение высокой летальности при лептоспирозе в Санкт-Петербурге может быть связано с неполной регистрацией инфекции — выявление и регистрация лишь манифестных, наиболее тяжелых форм заболевания. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 60 случаев, в 2001 г. — 74 случая лептоспироза, причем только тяжелые и среднетяжелые формы (Антонова Т.В., 2005). Следует отметить также преобладание среди циркулирующих в регионе тех серогрупп возбудителей, которые вызывают преимущественно тяжелое течение заболевания (доминируют *L. icterohaemorrhagiae* и *L. canicola* — 81%) (Трифонова Г.Ф., 2003).

Патогенез. Лептоспироз — острая циклическая инфекция, протекающая с закономерной сменой периодов заболевания: инкубационного, начального, разгара и реконвалесценции. Периоды заболевания соответствуют фазам патогенеза.

Известно, что возбудители внедряются в организм человека через кожные покровы или слизистые оболочки, не вызывая воспаления в месте входных ворот инфекции (отсутствует первичный аффект), с током крови (первичная лептоспиремия) заносятся во внутренние органы, такие как печень, почки, легкие, селезенка и др. Вслед за адгезией лептоспир к поверхности клеток происходит их размножение и накопление в межуточном пространстве, причем наиболее значительно в тканях печени и почек. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду заболевания и продолжается обычно 6–14 дней.

Вторая фаза патогенеза начинается с вторичной лептоспиремии, сопровождающейся массивным поступлением в кровь возбудителей и генерализацией инфек-

ции. Прорыв большого количества лептоспир в кровоток совпадает с внезапным и значительным повышением температуры тела больного, эта фаза патогенеза соответствует начальному периоду заболевания, характеризующемуся выраженным синдромом интоксикации. Наряду с возбудителями в крови быстро накапливаются токсические метаболиты и продукты их распада, увеличивается концентрация эндотоксина в крови. В этот период возможно проникновение лептоспир через гематоэнцефалический барьер и развитие лептоспирозного менингита, который может быть основным клиническим проявлением заболевания при безжелтушных формах инфекции.

Третья фаза патогенеза соответствует периоду разгара заболевания и характеризуется развитием максимальной степени выраженности токсинемии и, что определяет своеобразие клинических проявлений, тяжелыми полиорганными нарушениями. В результате повреждения эндотелия капилляров (основной точки приложения действия эндотоксина) и повышения их проницаемости закономерно развивается панкапилляротоксикоз, который сопровождается возникновением геморрагического синдрома и служит дополнительным механизмом повреждения различных органов. В этот период возможно развитие инфекционно-токсического шока. Под действием лептоспир, эндотоксина и токсических продуктов метаболизма возбудителей формируются дегенеративные и некротические изменения в печени, почках, мышцах и др. Вследствие этого в период разгара заболевания создаются условия для появления тяжелых полиорганных поражений, приводящих к осложнениям, угрожающим жизни больных. Среди них особое место занимает ОПП — наиболее частое осложнение заболевания, которое как изолированно, так и в сочетании с другими осложнениями обычно определяет летальный исход заболевания.

Четвертая фаза патогенеза при благоприятном течении соответствует периоду угасания клинических проявлений заболевания. В этой фазе формируется нестерильный иммунитет. Нарастание титра специфических антител и фагоцитоз приводят к освобождению от лептоспир печени и других органов, но не почек. Фильтруясь из крови в мочу, они проникают в интерстициальную ткань почек, затем в проксимальные извитые канальцы, причем эта локализация делает микроорганизмы недоступными действию специфических антител. Вследствие этого лептоспиры длительно сохраняются на почечном эпителии и могут обнаруживаться в почечной ткани до 40-го дня болезни. В определенной степени с этим можно связать развитие рецидивов заболевания.

Пятая фаза патогенеза сопровождается санацией организма от возбудителя, формируется стерильный стойкий типоспецифический иммунитет.

Зарубежные специалисты в патогенезе и течении заболевания обычно выделяют только две фазы. Фаза I соответствует лептоспиремии, в которой бактерии присутствуют в крови и цереброспинальной жидкости. Фазу II рассматривают как иммунную, или лептоспирурическую. В ней начинают продуцироваться специфические антитела (IgM), лептоспиры экскретируются с мочой (Forbes A.E. et al., 2012).

Патогенез поражений почек при лептоспирозе. Поражение почек при лептоспирозе следует признать закономерным проявлением данной инфекции. Признаки вовлечения почек в патологический процесс встречаются у большинства больных лептоспирозом, однако спектр и выраженность их проявлений колеблются в широких пределах. При легких формах заболевания клинические признаки поражения

почек могут отсутствовать или быть незначительно выраженными, но, как правило, функциональные нарушения удается обнаружить при лабораторном обследовании.

Клинически манифестные повреждения почек (ОПП) при лептоспирозе описываются с частотой от 8,1% (Dassanayake D.L. et al., 2012) до 86,4% (Yang H.Y. et al., 2005). Такие значимые различия в частоте выявления ОПП, на наш взгляд, связаны с двумя факторами. Во-первых, с критериями поражения почек, принятыми тем или иным автором или группой авторов. Во-вторых, с тяжестью течения лептоспироза в выборке пациентов, у которых исследуется частота выявления ОПП. При этом диагностика и стратификация тяжести ОПП по современным критериям (RIFLE или AKIN) позволяет выявить данное состояние у больных лептоспирозом весьма часто. Например, G. Basu и соавт. (2011) при использовании системы RIFLE выявили ОПП в 50% случаев. Такая частота развития ОПП близка к верхней границе усредненных оценок, которые составляют от 16% до 40% (Cerqueira T.B. et al., 2008).

Несмотря на то что поражения почек являются одной из неотъемлемых черт лептоспироза, прижизненные морфологические исследования этого органа практически не проводились. Нефробиопсии выполнены в единичных случаях (Hurst F.P. et al. 2009). Поэтому практически все сведения о гистопатологии почек при лептоспирозе почерпнуты из результатов посмертных исследований или изучения экспериментальных моделей, которые достаточно доступны.

Морфологические изменения в почках при лептоспирозе обычно описывают как сочетание острого тубулярного повреждения и интерстициального нефрита. Возможно также выявление незначительной мезангиальной пролиферации (Daher Ede F. et al., 2010; Cerqueira T.B. et al., 2008).

В фазе лептоспиремии возбудители с током крови попадают в различные органы, в том числе в почки. Известна высокая тропность этих микроорганизмов к эндотелию, фибробластам, клеткам почечного эпителия и моноцитам/макрофагам. Кроме того, лептоспиры обладают способностью фиксироваться на клетках хозяина и элементах базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса (коллагены типов I и IV, фибронектин, ламинин и др.). Для этого они снабжены набором соответствующих молекул клеточной адгезии (адгезинов) (Evangelista K.V., Coburn J. et al., 2010).

Фаза адгезии, по-видимому, является первым звеном в патогенезе развития повреждений почек и других органов при лептоспирозе. Лептоспиры легко проникают через гломерулярный фильтр в просвет канальца. Однако сами клубочки при этом страдают мало, что обеспечивает только развитие минимальной мезангиальной пролиферации (Daher Ede F. et al., 2010).

Основные события при развитии почечных повреждений при лептоспирозе разворачиваются в канальцах и интерстиции почек. За счет наличия адгезинов лептоспиры надежно прикрепляются к клеткам тубулярного эпителия. Это не только препятствует их смыванию потоком канальцевой жидкости, но и способствует развитию клеточных повреждений в виде набухания, что морфологически нередко описывается как ОТН (Daher Ede F. et al., 2010). Кроме того, лептоспиры, как и другие грамотрицательные микроорганизмы, в составе своей наружной мембраны имеют липополисахариды (ЛПС), которые, как известно, являются лигандами для Toll-like-рецепторов (TLRs). При этом в отличие, например, от *E. coli*, ЛПС лептоспир лучше взаимодействует с TLR2, чем с TLR4. Взаимодействие ЛПС лептоспира с TLRs за счет NF-κB-ассоциированных (TLR2) и NF-κB-неассоциированных (TLR4) приво-

дит к активации целого ряда агрессивных провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактор некроза опухолей и др.), назначение которых — обеспечение клиренса бактерий. Однако мишенью этих цитокинов становятся не только лептоспиры, но и окружающие их клетки и ткани, что усиливает, в частности, повреждение почек. Таким образом, взаимодействие ЛПС лептоспир с TLRs само по себе может привести к усилению поражений не только тубулярных клеток, но и почечного интерстиция (Chassin C. et al., 2009).

Однако важнейшую роль в развитии интерстициального нефрита играет хорошо известная способность лептоспир легко проникать через монослойные эпителии (Cinco M., 2010), к которым относится и эпителий почечных канальцев. Колонизация интерстициальной ткани почек лептоспирами становится субстратом для формирования наиболее характерного для лептоспирозного поражения почек морфологического субстрата — интерстициального нефрита.

На основе морфологических данных трудно решить, какой сегмент нефрона при лептоспирозе поражается в первую очередь. Результаты ряда экспериментальных исследований, пытавшихся ответить на этот вопрос, позволили предположить, что повреждения в дистальных канальцах возникают раньше, чем в других отделах нефрона. В то же время изучение морфологии почек людей, умерших от лептоспироза, свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения выявляются как в дистальных канальцах, так и в восходящих отделах петли Генле. Однако данные других работ, включая экспериментальные, все же указывают на большую тяжесть повреждений проксимального сегмента (Daher Ede F. et al., 2010; Cerqueira T.B. et al., 2008).

Лептоспироз — по-видимому, одна из немногих инфекций, при которой происходят специфические изменения отдельных мембранных насосов, транспортеров и каналов в почках. Это отчасти обуславливает своеобразие клинической картины ОПП при данном заболевании. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что тубулярные повреждения предшествуют снижению скорости клубочковой фильтрации и, как отмечалось выше, проявляются в основном в проксимальных канальцах. Исследования по изучению лептоспироза у людей и животных продемонстрировали снижение экспрессии в проксимальном отделе нефрона α-Na^+-K^+-АТФазы, натрий-водородного обменника (NHE-3) и водного канала аквапорина 1 (AQP1) с одновременным нарастанием активности Na-K-2Cl-котранспортера (NKCC2) в толстом восходящем отделе петли Генле. На экспериментальной модели показано, что в ранней фазе заболевания также снижается экспрессия аквапорина 2 (AQP2), определяющего транспорт воды в собирательных трубках, что объясняет редкое развитие олигурических вариантов ОПП при данной инфекции. Напротив, в фазе восстановления при ОПП экспрессия AQP2 возрастает, что рассматривается как компенсаторный механизм (Araujo E.R. et al., 2010; Seguro A.C., Andrade L., 2013).

Подавление AQP2 в собирательных трубках мозгового вещества почек, возможно, связано с воздействием специфического гликопротеина (GLPc), экстрагированного из некоторых лептоспир (*L. interrogans*) (Cesar K.R. et al., 2012).

Интересно, что в ряде исследований на экспериментальных моделях у животных не удалось доказать, что непосредственный контакт с лептоспирами приводит к повреждению эпителиальных клеток. Однако эти данные не согласуются с результатами других, в том числе экспериментальных разработок, сведения о которых сум-

мированы в ряде подробных обзоров (Антонова Т.В., 2005; Cerqueira T.B. et al., 2008; Daher Ede F. et al., 2010; Cinco M., 2010 и др.).

Очевидно, что развитие тубулоинтерстициальных повреждений почек при лептоспирозе нельзя объяснить только прямым воздействием возбудителя.

Среди дополнительных факторов почечного повреждения при этой инфекции важную роль отводят рабдомиолизу, свойственному этому заболеванию, миоглобинемии и последующему поражению почек по типу пигментного ОТН (Daher Ede F. et al., 2012). Напомним, что по современным воззрениям тубулоинтерстициальные повреждения при лептоспирозе представляют собой комбинацию ОТН и интерстициального нефрита, поэтому прослеживается четкая тенденция к разделению патогенетических факторов двух этих видов почечного поражения. Полагают, что в генезе ОТН при лептоспирозе помимо рабдомиолиза имеют значения следующие факторы, оказывающие воздействие на канальцевые клетки: гипербилирубинемия, вазодилатация (в том числе при развитии инфекционно-токсического шока), дегидратация (как вследствие потерь жидкости из-за рвоты, лихорадки, так и почечных потерь воды и солей на фоне угнетения мембранных транспортеров) и кровотечения, в конечном итоге, способствующие развитию артериальной гипотензии. В то же время основным, если не единственным фактором развития интерстициального нефрита, является прямое токсическое воздействие лептоспир и их метаболитов на почечную ткань (Daher Ede F. et al., 2010).

Клиника. Лептоспироз отличается яркими разнообразными клиническими проявлениями. Ранее была предложена классификация, учитывающая ведущий синдром заболевания с выделением общетоксического, менингеального, геморрагического и почечного клинического варианта лептоспироза. Но теснейшая патогенетическая связь как минимум трех из названных синдромов — общетоксического, геморрагического и почечного, закономерное их сочетанное развитие при тяжелом течении инфекции делает затруднительным и нецелесообразным подобное деление лептоспироза. В практике в настоящее время широко используется клиническая классификация, подразумевающая выделение желтушных и безжелтушных форм инфекции (по наличию важного и легко регистрируемого клинического признака органной патологии — желтухи). По тяжести выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы, по течению заболевания разделяют лептоспироз с осложнениями и без осложнений, с обострениями и рецидивами. Желтушные формы, как правило, отличаются более тяжелым течением.

Заболевание всегда начинается остро. На фоне выраженного синдрома интоксикации и внезапного повышения температуры тела до 39–40 °С больные отмечают мышечные, суставные боли, боли в поясничной области, головную боль. Характерен внешний вид больного — лицо и шея гиперемированы, инъецированы сосуды склер и конъюнктив, лицо несколько одутловато, на губах и крыльях носа часто появляются герпетические высыпания, нередко с геморрагическим пропитыванием. Кардинальным диагностическим признаком, уже в первые дни заболевания, сохраняющимся и в период разгара, становятся сильные боли в мышцах, особенно икроножных. В ряде случаев из-за болевого синдрома больные не могут самостоятельно передвигаться, определяется резкая болезненность мышц при пальпации. Следует отметить, что подобное начало заболевания в сочетании с любыми признаками поражения почек может быть достаточным для провизорного диагноза «лептоспироз».



Рис. 6.2. Симптомы и течение лептоспироза. По Forbes A.E. et al. (2012), с незначительными изменениями. *Лептоспироз может ограничиваться умеренно тяжелым течением, либо умеренно тяжелый лептоспироз может быть первой фазой тяжелого течения заболевания. На умеренно тяжелой стадии заболевание может не диагностироваться, а может диагностироваться как лептоспироз (прерывистая кривая)

В то же время у значительной части пациентов заболевание может протекать в сравнительно легкой форме, что часто не дает возможности даже заподозрить у них наличие лептоспироза (*рис. 6.2*).

Первые клинические признаки поражения почек можно обнаружить уже в начальном периоде заболевания (соответствует фазе вторичной лептоспиремии, токсинемии). Типичны болезненность при поколачивании по поясничной области, снижение суточного диуреза, изменение общего анализа мочи. Характерной «триадой» считают протеинурию, цилиндрурию, микрогематурию, которые у многих больных при нетяжелом течении заболевания умеренно выражены и быстротечны. Следует подчеркнуть, что в первые дни заболевания «почечная» симптоматика может маскироваться выраженным синдромом интоксикации и требует повышенного внимания врачей для ее выявления. В случаях тяжелого течения лептоспироза, особенно с летальным исходом, отчетливая манифестация поражения почек закономерно происходит уже в ранние сроки заболевания у большинства больных.

В то же время течение ОПП при лептоспирозе может иметь существенные особенности. Спектр его проявлений может варьировать от изолированной протеинурии до тяжелой анурической почечной дисфункции (Visith S., Kearkiat P., 2005).

В связи со способностью лептоспир воздействовать на мембранные транспортеры, ответственные за реабсорбцию воды и солей в почечных канальцах, ОПП при лептоспирозе, как уже отмечалось выше, часто является неолигурическим и сопровождается гипокалиемией, а иногда и почечными потерями натрия и магния. Низкая концентрация калия в сыворотке крови встречается у 41–45% пациентов с этой инфекцией, ассоциированной с ОПП. Потери натрия и калия при лептоспирозе были подтверждены несколькими группами исследователей. Неолигурические формы имеют прогноз лучше, чем проявляющиеся олигурией и гиперкалиемией. Последние рассматриваются как предикторы летального исхода.

В период разгара с 7–10-го дня болезни (фаза полиорганных нарушений) признаки поражения почек выражены максимально. Клиническая картина заболевания

становится очень яркой с характерным многообразием симптомов. На фоне снижения температуры тела самочувствие больных обычно не улучшается. Появляется или значительно нарастает геморрагический синдром как следствие панкапилляротоксикоза, причем некоторые исследователи именно поражение капилляров считают ведущей причиной поражения почек при лептоспирозе (Alves V.A. et al., 1991).

На коже и слизистых оболочках появляются или увеличиваются геморрагические высыпания, возникают кровотечения (носовые, легочные, маточные, желудочно-кишечные), повышенная кровоточивость десен. У погибших от лептоспироза практически во всех внутренних органах и мышцах обнаруживают кровоизлияния. Массивные кровоизлияния в ткани почек могут способствовать развитию почечной дисфункции. Возможно появление или прогрессирование лептоспирозного менингита. В этот период манифестируют клинические проявления полиорганных поражений: возникает или существенно нарастает желтуха кожных покровов (гепатит), возможно появление признаков инфекционно-токсического миокардита, гемолитической анемии. При тяжелом течении заболевания в конце начального периода или в начале периода разгара развивается инфекционно-токсический шок, респираторный дистресс-синдром взрослых.

Как правило, в период разгара заболевания ОПП прогрессирует и может переходить в олиго-/анурическую форму. В сыворотке крови закономерно нарастают уровни мочевины и креатинина. Гипокалиемия может сменяться гиперкалиемией. Появляются другие характерные для ОПП нарушения гомеостаза, в частности, метаболический ацидоз. Нередко при лептоспирозе имеет место острая почечно-печеночная недостаточность, всегда с преобладанием почечной. Сочетанное нарушение функции почек и печени требует учета при проведении терапии. У больных лептоспирозом с ОПП отсутствуют периферические отеки и артериальная гипертензия. У всех больных тяжелой формой заболевания при ультразвуковом исследовании обнаруживают увеличение почек, утолщение паренхимы и повышенную ее эхогенность, исчезновение границы между корковым и мозговым слоями (Антонова Т.В., 2005).

Необходимо отметить, что в ряде случаев ОПП при лептоспирозе имеет четкую стадийность развития, что соответствует клинической картине и течению ОТН. Выделяют начальную, олигурическую или олиго-/анурическую стадию, стадии восстановления диуреза и выздоровления. Клинико-лабораторные проявления стадий ОПП при лептоспирозе существенно модифицируются другими проявлениями инфекции.

Как уже отмечалось ранее, ОПП у пациентов с лептоспирозом является фактором, в значительной мере определяющим исход заболевания. При этом использование современных систем классификации и стратификации тяжести ОПП может способствовать существенному уточнению прогноза. В частности, у 86% умерших от лептоспироза имелось ОПП, соответствующее классу F по RIFLE или стадии 3 по AKIN, тогда как при функциональном классе R по RIFLE летальность составила 2% (Silva Júnior G.B. et al., 2011).

При благоприятном течении заболевания вслед за периодом разгара наступает период реконвалесценции, признаки органных расстройств начинают регрессировать. В этот период возможно развитие осложнений в связи с присоединением вторичных инфекций. Следует подчеркнуть, что лептоспироз — это острая инфекция, не имеющая хронического течения. Между тем можно предположить, что тяжелые

поражения различных органов, характерные для разгара заболевания, имеют какие-либо последствия. Целенаправленное обследование больных на диспансерном этапе позволило выявить частые признаки поражения почек после перенесенного лептоспироза. Так, у больных в период ранней реконвалесценции нередко выявляют умеренно выраженную протеинурию, лейкоцитурию, цилиндрурию и микрогематурию. Вместе с тем в другом исследовании показано, что после острого поражения почек при лептоспирозе восстановление почечной функции происходит полностью после 6 мес., за исключением концентрационной способности (Daher Ede F. et al., 2004).

Наблюдение в течение полутора лет за пациентами, перенесшими лептоспироз, позволило обнаружить у 67,6% обследованных признаки хронической патологии почек с начальными стадиями ХБП без тенденции к переходу в терминальную стадию. Из этого следует, что роль лептоспироза в развитии хронической почечной патологии нуждается в дальнейшем изучении (Антонова Т.В., 2005).

Исходя из патогенеза инфекции нельзя представить развитие лептоспироза без реакции почек на инфицирование. Это положение не исключает возможности при легкой форме заболевания реакции почек на субклиническом уровне. В то же время в большинстве случаев имеется манифестация поражения почек, а при тяжелой форме — развитие ОПП, специфика которого определяется инфекционной интоксикацией и сочетанием с другими органными нарушениями, способными усиливать и модифицировать ее проявления.

При этом факторы риска развития тяжелой инфекции, сопровождающейся опасными осложнениями, включают в себя возраст менее 5 и более 65 лет и/или уже существующие серьезные заболевания, например пневмонию, иммуносупрессивные состояния или возникшие ранее повреждения печени, в частности, на фоне злоупотребления алкоголем (Нафеев А.А. и соавт., 2011; Forbes A.E. et al., 2012).

Диагностика лептоспироза на основании клинических проявлений заболевания при манифестных формах инфекции не вызывает больших затруднений. Сочетание в разгар заболевания таких ярких клинических проявлений, как интоксикация, геморрагический синдром, желтуха, боли в мышцах (особенно икроножных), увеличение размеров печени и селезенки при закономерном наличии признаков поражения почек требуют обязательного обследования для исключения лептоспироза. Сложнее распознать заболевание на ранних сроках его развития, в начальном периоде и в случаях легкого течения. В этих обстоятельствах, безусловно, наводящими признаками следует считать острое начало заболевания, высокую лихорадку, мышечные боли, нередко — конъюнктивит, а также любые признаки поражения почек. Помощь в правильной диагностике может оказать тщательно собранный эпидемиологический анамнез.

Следует отметить, что диагностические ошибки, поздняя клиническая и лабораторная верификация диагноза в условиях спорадической заболеваемости играют важную роль в неблагоприятном течении инфекции, что сопровождается несвоевременной и неадекватной терапией. В ряде случаев ведущие клинические синдромы — например, почечный или неврологический — приводят больных в соответствующие профильные стационары, где несвоевременность установления правильного диагноза может быть объяснена лишь недостаточной подготовкой врачей.

Помощь в диагностике оказывают результаты общеклинических лабораторных исследований. В гемограмме уже на первой неделе заболевания наряду с нейтро-

фильным лейкоцитозом обращает на себя внимание значительное увеличение СОЭ (50–70 мм/ч), позднее присоединяются признаки гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и уменьшение количества эритроцитов). В моче определяется белок (чаще 1–3 г/л, возможно больше), в осадке — эритроциты, цилиндры. При наличии менингита в цереброспинальной жидкости обнаруживают умеренный (преимущественно лимфоцитарный) плеоцитоз и незначительное увеличение содержания белка. Нарушение функции печени регистрируют по повышенному уровню билирубина в крови при нормальной или умеренно повышенной активности АлАТ и АсАТ, повышению активности холестатических ферментов (щелочной фосфатазы и 5-нуклеотидпептидазы).

Верификация диагноза предусматривает проведение бактериологических, серологических исследований, по показаниям — ПЦР-диагностики. В крови, моче и цереброспинальной жидкости можно обнаружить лептоспиры при микроскопии в темном поле (ориентировочный экспресс-метод) или при посеве на специальные питательные среды (фосфатно-сывороточные и др.). Культивирование возбудителей осуществляется медленно, результаты можно получить через месяц и более. Лептоспиры могут быть идентифицированы путем заражения лабораторных животных, в органах которых обнаруживают возбудителей при окрашивании нитратом серебра. Выделение чистых культур и заражение животных проводится в режимных лабораториях.

Длительность и трудоемкость культуральных исследований объясняет широкое применение в практике серологических методов диагностики (РСК, реакция микроагглютинации — РМА). Специфические антитела можно обнаружить в крови больных уже в конце первой — начале второй недели заболевания, их концентрация значительно нарастает к концу болезни. Наиболее специфичной является РМА, диагностическим считают титр 1:100 при его обязательном нарастании в сыворотке, взятой через 10–14 дней. У лиц с отягощенным преморбидным фоном, вторичными иммунодефицитными состояниями выработка специфических антител замедлена, что требует повторного исследования их концентрации в более поздние сроки от начала заболевания. Метод ПЦР с применением соответствующих праймеров позволяет дифференцировать тип возбудителя. Разработан метод прямого ИФА.

Лечение. Исходя из понимания патогенеза заболевания, становится очевидной необходимость как можно более раннего применения средств терапии, направленных на подавление возбудителя. Наиболее эффективно применение антибиотиков, а также средств специфической иммунотерапии в начальном периоде инфекции — в фазе лептоспиремии. На поздних сроках заболевания, когда включаются различные механизмы органных повреждений, исход заболевания во многом определяется адекватностью и эффективностью патогенетических средств.

Этиотропная терапия включает в себя препараты пенициллинового ряда (бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно 6 раз в сутки дозе 6–12 млн, при наличии менингита — 24 млн/сут). Показана эффективность внутривенного введения достаточной дозы пенициллина при тяжелых формах заболевания даже при позднем поступлении больных в стационар. Проведена оценка необходимости применения пенициллина у больных лептоспирозом с ОПП. В результате ретроспективного анализа 287 случаев лептоспироза в период с 1985 по 2008 год бразильскими учеными было установлено, что больные, нуждающиеся в диализе, чаще встречались

в группе не получавших лечение пенициллином. Продолжительность нахождения в стационаре была меньше в группе получавших пенициллин, однако летальность оказалась одинаковой в сравниваемых группах больных. Вместе с тем авторы рекомендуют назначение пенициллина и на поздних стадиях повреждения почек при лептоспирозе (Daher E.F. et al., 2012). Но результаты недавнего метаанализа оставляют сомнения в достаточной эффективности пенициллина при лептоспирозе. Так, назначение этого антибиотика не оказывало статистически доказанного влияния на летальность, длительность лихорадки, частоту развития олигурии и потребности в диализе (Charan J. et al., 2013). Хотя сами авторы цитированной выше работы признают, что имеющейся информации для окончательного решения вопроса о целесообразности или нецелесообразности применения пенициллина у пациентов с лептоспирозом недостаточно.

Лептоспиры чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда (доксициклин по 0,1 г два раза в сутки), однако его применение ограничено гепатотоксичностью и допустимо лишь при легких формах инфекции. В качестве резервных препаратов могут также рассматриваться цефалоспорины, хлорамфеникол, азитромицин. Эффективность всех упомянутых выше антибиотиков остается неопределенной (Charan J. et al., 2013).

Тем не менее антибактериальную терапию лептоспироза, а в первую очередь пенициллином, в настоящее время следует считать оправданной.

Введение гипериммунного противолептоспирозного иммуноглобулина обеспечивало хороший лечебный эффект, особенно при использовании в ранние сроки заболевания. К сожалению, в настоящее время препарат не производится. Проведение своевременной и достаточной этиотропной терапии позволяет предотвратить развитие и прогрессирование ОПП при лептоспирозе.

Патогенетическая терапия обязательно включает в себя дезинтоксикацию, коррекцию метаболических нарушений и поддержание функций печени, сердечно-сосудистой системы, профилактику и лечение геморрагического синдрома. При лечении больных учитывается закономерное поражение почек при этой инфекции. Следует исключить нефротоксические средства, проводить строгий учет суточного баланса жидкости.

Многие больные лептоспирозом нуждаются в проведении неотложных мероприятий в условиях отделения интенсивной терапии. Так, по мнению R.W. Farr (1995), 70% госпитализированных больных нуждаются в интенсивном лечении. При лечении лептоспироза успешно используют методы эфферентной терапии (гемосорбция, аппаратная плазмосорбция, плазмаферез в сочетании с плазмасорбцией, плазмообмен) (Зубик Т.М., Ковеленов А.Ю., 2005).

Как правило, трудности в осуществлении методов интенсивной терапии при лептоспирозе обусловлены полиорганными и полисистемными повреждениями при этой инфекции, сочетанием синдромов, требующих разнонаправленных лечебных мероприятий, например ОПП и гемолитическая анемия, гемолитическая анемия и значительная кровопотеря вследствие геморрагического синдрома и т.п.

Развитие тяжелых стадий ОПП требует применения ЗПТ. Показания к началу заместительной почечной терапии у пациентов с лептоспирозом не отличаются от общих показаний к началу ЗПТ. При этом, по данным разных авторов, доля больных лептоспирозом, нуждающихся в ЗПТ, весьма существенно варьирует. Современная

тактика состоит в том, что ни в коем случае нельзя откладывать начало проведения диализа. Так, при раннем начале (в день поступления) ежедневного гемодиализа летальность удалось снизить до 16,7% по сравнению с 66,7% у пациентов, которым диализ в том же режиме был начат позже (Andrade L. et al., 2007).

В настоящее время нет консенсуса в отношении того, какой вид ЗПТ является оптимальным для пациентов с лептоспирозом: гемодиализ, перитонеальный диализ или гемосорбция (Daher Ede F. et al., 2010). Результаты, полученные в Таиланде, дают основания полагать, что гемодиализ или гемофильтрация имеют определенные преимущества перед стандартным перитонеальным диализом (Wiwanitkit V., 2006).

Используя достижения медицинской практики, постоянно разрабатываются новые приемы оказания помощи тяжелым больным. Так, при развитии острой почечно-печеночной недостаточности успешно используют гемодиализ с гемосорбцией в одном контуре, в случаях ОПП с артериальной гипотонией и сердечно-сосудистой недостаточностью применяют продленную гемофильтрацию на специальной аппаратуре.

Прогноз при адекватной (своевременной) терапии благоприятный. Летальные исходы составляют в среднем 3–5%, однако известны эпидемические вспышки с высокой летальностью (до 20–30% и более).

Профилактика. Предупреждение лептоспироза у людей предусматривает проведение комплекса гигиенических и ветеринарных мероприятий. Лица, имеющие высокий риск заражения (профессиональный), подлежат вакцинации убитой лептоспирозной вакциной (Вакцина для профилактики лептоспироза инактивированная; производитель — Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии, Россия; возраст — с 7 лет).

Таким образом, лептоспироз — инфекция, имеющая яркую клиническую картину, закономерную смену периодов заболевания, строго соответствующую фазам патогенеза, что обеспечивает реальную возможность клинической диагностики. При этом приобретает значение наличие симптомов поражения почек разной степени выраженности; эти симптомы могут быть ведущими или дополнять основные синдромы заболевания. Настороженность в отношении этой инфекции должна быть у врачей разного профиля, что позволит своевременно выявлять больных и оказывать им адекватную помощь.

Литература

1. *Антонова Т.В.* Лептоспироз и острая почечная недостаточность // Нефрология. — 2005. — № 1. — С. 20–28.
2. *Зубик Т.М., Ковеленов А.Ю.* Основы интенсивной терапии инфекционных больных: Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — С. 192–195.
3. *Нафеев А.А., Ветлугин Н.И., Феофанова С.Г. и соавт.* Лептоспироз и его осложнения // Тер. архив. — 2011. — № 11. — С. 48–51.
4. *Трифонова ГФ.* Заболеваемость лептоспирозом в Санкт-Петербурге // Здоровье населения и среда обитания. — 2003. — № 12. — С. 22–26.
5. *Andrade L., Cleto S., Seguro A.C.* Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — P. 739–744.

6. *Araujo E.R., Seguro A.C., Spichler A. et al.* Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation // Virchows. Arch. — 2010. — Vol. 456. — P. 367–375.
7. *Basu G., Chrispal A., Boorugu H. et al.* Acute kidney injury in tropical acute febrile illness in a tertiary care centre-RIFLE criteria validation // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — P. 524–531.
8. *Cerqueira T.B., Athanazio D.A., Spichler A.S., Seguro A.C.* Renal involvement in leptospirosis-new insights into pathophysiology and treatment // Braz. J. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 12. — P. 248–252.
9. *Cesar K.R., Romero E.C., de Bragança A.C. et al.* Renal involvement in leptospirosis: the effect of glycolipoprotein on renal water absorption // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — № 6. — e37625.
10. *Charan J., Saxena D., Mulla S., Yadav P.* Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials // Int. J. Prev. Med. — 2013. — Vol. 4. — P. 501–510.
11. *Chassin C., Picardeau M., Goujon J.M. et al.* TLR4- and TLR2-mediated B cell responses control the clearance of the bacterial pathogen, *Leptospira interrogans* // J. Immunol. — 2009. — Vol. 183. — P. 2669–2677.
12. *Cinco M.* New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences // New Microbiol. — 2010. — Vol. 33. — P. 283–292.
13. *Daher E.F., Zanetta D.M., Abdulkader R.C.* Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure // Nephron Clin. Pract. — 2004. — Vol. 98. — P. 8–14.
14. *Daher E.F., de Abreu K.L., da Silva Junior G.B.* Leptospirosis-associated acute kidney injury // Bras. Nefrol. — 2010. — Vol. 32. — P. 400–407.
15. *Daher E.F., Silva G.B. Jr., de Abreu K.L. et al.* Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial // J. Clin. Pharm. Ther. — 2012. — Vol. 37. — P. 420–425.
16. *Dassanayake D.L., Wimalaratna H., Nandadewa D. et al.* Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: an observational study // BMC Infect. Dis. — 2012. — Vol. 13. — № 4. doi: 10.1186/1471–2334–12–4.
17. *Evangelista K.V., Coburn J.* Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses // Future Microbiol. — 2010. — Vol. 5. — P. 1413–1425.
18. *Farr R.W.* Leptospirosis // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 21. — P. 1–8.
19. *Forbes A.E., Zochowski W.J., Dubrey S.W., Sivaprakasam V.* Leptospirosis and Weil's disease in the UK // QJM. — 2012. — Vol. 105. — P. 1151–1162.
20. *Hurst F.P., Neff R.T., Katz A.R. et al.* Acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with anicteric leptospirosis // Clin. Nephrol. — 2009. — Vol. 72. — P. 186–192.
21. *Seguro A.C., Andrade L.* Pathophysiology of leptospirosis // Shock. — 2013. — Vol. 39 (Suppl. 1). — P. 17–23.
22. *Wiwanitkit V.* Peritoneal dialysis in leptospirosisinduced acute renal failure: an appraisal on Thai patients // Ren. Fail. — 2006. — Vol. 28. — P. 201.
23. *Silva Júnior G.B., Abreu K.L., Mota R.M. et al.* RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury // Nephrology (Carlton). — 2011. — Vol. 16. — P. 269–276.
24. *Yang H.Y., Hsu P.Y., Pan M.J. et al.* Clinical distinction and evaluation of leptospirosis in Taiwan — a case-control study // J. Nephrol. — 2005. — Vol. 18. — P. 45–53.

6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях

И.Г. Каюков, Т.В. Антонова

Терминология и определения. Хантавирусные инфекции (ХНТВИ) — широко повсеместно распространенные заболевания. ХНТВИ у людей протекают в двух основных формах: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный пульмональный синдром или, по более современным представлениям, хантавирусный кардиопульмональный синдром (ХКПС). Характер заболевания в первую очередь определяется конкретным вирусом-возбудителем. При этом ГЛПС обычно встречается в Европе и Азии, а ХКПС почти исключительно в Северной и Южной Америке.

ГЛСП ранее была известна как геморрагический нефрозонефрит, эпидемический нефрозонефрит, корейская геморрагическая лихорадка, дальневосточная (маньчжурская, ярославская, уральская и др.) лихорадка, эпидемическая геморрагическая лихорадка, эпидемическая нефропатия (ЭН), скандинавская ЭН.

Зарубежные специалисты нередко подразделяют ГЛПС на:

- корейскую геморрагическую лихорадку;
- эпидемическую геморрагическую лихорадку;
- эпидемическую нефропатию.

ЭН в свою очередь часто рассматривают как легкую форму ГЛПС (Bi Z. et al., 2008; Jonsson C.B. et al., 2010).

Таким образом, ГЛПС — группа сходных по клиническим проявлениям заболеваний, вызываемых хантавирусами (ХНТВ), представляющая собой нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, в России занимающий первое место по заболеваемости среди природноочаговых инфекций (Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

Этиология. Вирусная природа ГЛПС была доказана еще в 1944 г. А.А. Смородинцевым, однако лишь в 1976 г. южно-корейскому ученому H.W. Lee (1976) удалось выделить из легких грызуна *Apodemus agrarius coreae* вирус *Hantaan* (по названию реки Хантаан, протекающей по 38-й параллели Корейского полуострова). В дальнейшем эти вирусы рассматривались как этиологический фактор ГЛПС, их выделяли на различных территориях — в Финляндии, США, России, КНР и других странах (Хунафина Д.Х. и соавт. Геморрагическая лихорадка…; Krüger D.H. et al., 2011).

Возбудители ГЛПС — арбовирусы, относящиеся к роду *Hantavirus*, принадлежащему к семейству *Bunyaviridae* (Schmaljohn C.S. et al., 2012; Krautkrämer E. et al., 2013).

Число хантавирусов, патогенных для человека, приближается к 30. Среди вирусов, вызывающих ГЛПС, наиболее известны *Hantaan* (HTNV), *Dobrava* (*Dobrava-Belgrade* — DOBV), *Seoul* (SEOV), *Puumala* (PUUV). Описаны и другие представители ХНТВ — *Saaremaa* (SAAV), *Tula* (TULV), — ассоциированные с ГЛПС (Krüger D.H. et al., 2011; *табл. 6.13*).

Вирион ХНТВ представляет собой сферу с диаметром 85–120 нм, окруженную гликопротеинами. Геном вируса состоит из трех сегментов одноцепочечной (минус-цепь) РНК. Большой сегмент — L — кодирует вирусную РНК-полимеразу, средний — M — предшественник гликопротеинов Gc и Gn, малый — S — протеин нуклеокапсид. Таким образом, структура вируса включает четыре полипептида: нуклеокапсид (N), гликопротеины Gn и Gc, РНК-полимеразу (Хунафина Д.Х. и соавт. Геморрагическая лихорадка…; Muranyi W. et al., 2005; Mir M.A., 2010; Krautkrämer E. et al., 2013).

Таблица 6.13

Основные ХНТВ — возбудители ГЛПС
(по Krüger D.H. et al., 2011)

Заболевание, континент	Вирус	Аббревиатура	Грызун-хозяин	Тяжесть заболевания	Летальность
ГЛПС Европа	Dobrava-Belgrade	DOBV			
	DOBV-Aa		*Apodemus agrarius*	Легкая/средняя	0,5–0,9%
	DOBV-Af		*A. flavicollis*	Тяжелая	до 10%
	DOBV-Ap		*A. ponticus*	Средняя/тяжелая	до 15%
	Saaremaa	SAAV	*A. agrarius*	?	?
	Puumala	PUUV	*Myodes glareolus*	Средняя	0,1–0,4%
	Tula	TULV	*Microtus arvalis* no *M. agrestis* *M. rossiameridionalis*	?	?
ГЛПС Азия	Hantaan	HTNV	*Apodemus agrarius*	Тяжелая	до 10%
	Amur/Soochong	AMRV/SOOV	*A. peninsulae*	Тяжелая?	?
	Seoul	SEOV	*Rattus spp*	Средняя	<1%
	Thailand	THAIV	*Bandicota indica*	?	?
ГЛПС Африка	Sangassou или сходные вирусы	SANGV	*Hylomyscus simus*	?	?

Эпидемиология. Хантавирусы эволюционно тесно связаны с определенными видами грызунов из семейств *Arvicolinae и Murinae* (полевки, мыши, крысы), у которых хантавирусные инфекции протекают бессимптомно, не оказывая заметного влияния на их жизнедеятельность. Вирус выделяется преимущественно с мочой животных, реже — с фекалиями или слюной, обсеменяет внешнюю среду, где сохраняется и накапливается, являясь относительно устойчивым. Именно мышевидные грызуны служат основным источником и резервуаром возбудителя ГЛПС.

Вместе с тем известно, что резервуаром для ХНТВ могут быть некоторые насекомоядные, например, землеройки (Krüger D.H. et al., 2011).

Возбудитель ГЛПС имеет несколько путей передачи инфекции от животных к человеку. Основной из них — воздушно-пылевой, который реализуется при аспирации вируса с пылью из высохших выделений грызунов. Заражение может произойти через поврежденные кожные или слизистые покровы при контакте с инфицированными объектами внешней среды (сено, солома, хворост и др.) или соприкосновении с грызунами (контактный путь). Возможен алиментарный путь инфицирования при употреблении продуктов, загрязненных выделениями грызунов и не прошедших термическую обработку.

Восприимчивость к инфекции высока. Передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку не происходит.

ГЛПС заболевают как городские, так и сельские жители. Горожане чаще заражаются во время кратковременных посещений леса: прогулок, выездов на рыбалку и охоту, при работе в садах и огородах или проживании на дачах. Сельские жители

чаще всего заражаются во время сельскохозяйственных работ: ухода за животными, разборки стогов, перевозки сена, соломы и фуража, приготовления и раздачи кормов, сушки и размельчении сена и соломы и др.

При этом в России 93,4% от общего числа больных ГЛПС, вызванной вирусом *Dobrava*, — это сельские жители, в то время как среди заболевших ГЛПС, вызванной вирусом *Puumala* в Башкортостане, их доля составила лишь 31%. Как правило, мужчины заболевают ГЛПС чаще женщин в соотношении 2:1–5:1 (Ткаченко Е.А. и соавт., 2012; Krautkrämer E. et al., 2013), что связано с профессиональной деятельностью, охотой, рыболовством, хотя столь выраженные гендерные различия отмечены не во всех исследованиях (Brorstad A. et al., 2010). Чаще болеют лица активного трудоспособного возраста.

Уровень заболеваемости ГЛПС и сезонность непосредственно связаны с колебаниями численности грызунов — источников инфекции в природных очагах, что подтверждается многочисленными исследованиями (Bi Z. et al., 2008).

Заболевания часто имеют спорадический характер, в то же время в больших городах, окруженных природными очагами инфекции, могут возникать крупные вспышки.

В России крупные вспышки ГЛПС, которые во многом определяют общий уровень заболеваемости, повторяются каждые 2–4 (чаще 3) года и обычно совпадают с увеличением численности рыжей полевки в природных очагах (Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

Сезонный подъем заболеваемости преимущественно приходится на летний и осенний периоды. Продолжительность сезона и пики заболеваемости определяются особенностями природных очагов. Например, в Северной Европе отмечается два пика заболеваемости: один — в ноябре–декабре, второй — в августе. В Китае заболевания регистрируются на протяжении всего года, но максимум приходится на ноябрь-декабрь (Jonsson C.B. et al., 2010).

ГЛПС — заболевание, широко распространенное во всем мире. Природные очаги известны во многих странах Европы (Дания, Финляндия, Норвегия, Швеция, Бельгия, Чешская Республика, Болгария, Франция, Германия, Австрия, Словакия, Хорватия, Венгрия, Словения, Албания, Греция, европейская часть России и др.). На этих территориях преимущественно циркулируют серотипы *Puumala* и *Dobrava* (Krautkrämer E. et al., 2013).

Z. Bi и соавт. (2008) привели подробную сводку о заболеваемости ГЛПС на разных континентах и в разных странах, основываясь на источниках, опубликованных с 1980 по 2007 год. Согласно их данным, в Европе, за исключением России, наибольшая заболеваемость отмечалась в Финляндии (примерно 2000 случаев в год). В Швеции она составляла 300 случаев в год. В Германии, Франции, Бельгии, Норвегии — в среднем 100 случаев в год. В других государствах Восточной, Западной и Южной Европы ежегодное число диагностированных случаев ГЛПС обычно не превышало 10.

Существенно отметить, что в некоторых странах Европы заболеваемость ГЛПС в последнее время увеличивается. Например, в 2010 г. в Германии было зарегистрировано 2000 случаев данной патологии, что больше, чем в любом году из предшествующих 10 лет (Faber M.S. et al., 2010).

В Азии (не учитывая азиатские регионы Российской Федерации) случаи ГЛПС регистрируются главным образом в Китае и Республике Корея. В КНР к началу

2000-х годов выявляли от 40 000 до 60 000 случаев заболевания ежегодно. По последним данным China Center for Disease Control, заболеваемость ГЛПС в Китае стала несколько уменьшаться, ежегодно выявляют от 12 000 до 20 000 случаев инфекции. Тем не менее КНР можно считать страной с наиболее высоким уровнем заболеваемости ГЛПС (Bi Z. et al., 2008).

В Республике Корея заболеваемость ГЛПС достигла пика в начале 1990-х годов (до 1200 случаев в год). При этом в Южной Корее в последнее время число регистрируемых случаев стало снижаться. Так, с 2001 по 2008 год там ежегодно выявляли от 323 до 450 больных ГЛПС (Bi Z. et al., 2008; Jonsson C.B. et al., 2010).

По мнению российских исследователей, ГЛПС — это серьезная медико-социальная проблема, сохраняющая актуальность в настоящее время и на ближайшую перспективу. Это нашло отражение в статье с названием «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России — проблема XXI века», опубликованной Е.А. Ткаченко и соавт. (2012).

В Российской Федерации с 2000 по 2009 год было зарегистрировано 74 890 случаев ГЛПС в 58 из 83 субъектов (в среднем 5,2 случая на 100 000 населения) (Бернштейн А.Д. и соавт., 2010). По другим данным в нашей стране с 1996 по 2006 год в среднем заболеваемость ГЛПС составила 5,8 на 100 000 населения, с пиком в 1997 г. (14,3 случая на 100 000 населения) (Garanina S.B. et al., 2009).

В России почти 90% случаев заражения ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе. Наиболее высокие показатели заболеваемости на 100 000 населения отмечены в следующих субъектах округа: Башкортостане (54,7), Удмуртии (54,1), Республике Марий Эл (26,4), Оренбургской области (22,8), Татарстане (20,0), Ульяновской (19,0) и Пензенской областях (16,4), Мордовии (15,6), Самарской области (12,4) Чувашии (12,1) и Пермском крае (10,6). На этих территориях расположены активнейшие природные очаги и находятся крупные населенные пункты, что намного повышает риск инфицирования людей (Ткаченко Е.А. и соавт., 2012). В Европейской части России, главным образом в очагах, приуроченных к лесным ландшафтам, циркулирует серотип *Puumala*, основным резервуаром которого в природе является рыжая полевка.

В последние годы были выявлены природные очаги, где циркулируют высокопатогенные для человека ХНТВ, относящиеся к двум иммунологически и генетически отличающимся подтипам *Dobrava*: DOBV-Aa (Центрального Черноземный и Центральный Нечерноземный районы — Воронежская, Липецкая, Орловская, Тамбовская, Рязанская, Курская, Тульская области) и DOBV-Ap (Причерноморская зона Краснодарского края) (Дзагурова Т.К. и соавт., 2007; Ткаченко Е.А. и соавт., 2009).

На долю дальневосточных регионов (в основном Приморский и Хабаровский края, Еврейская автономная и Амурская области) приходится около 2% от всех случаев заболевания ГЛПС (Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

В дальневосточных регионах РФ возбудителями инфекции преимущественно являются ХНТВ *Hantaan* и *Seoul* (природный резервуар — полевая мышь) (Ткаченко Е.А. и соавт., 2007; Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

Патогенез. Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, поврежденные кожные покровы. Вирус реплицируется в клетках мононуклеарно-макрофагальной системы и попадает в кровь. Вирусемия определяет клинические проявления начального периода

заболевания — высокую лихорадку и интоксикационный синдром. Вазотропность вируса приводит к запуску важных механизмов развития инфекции. Повреждение стенки кровеносных капилляров сопровождается повышением ее проницаемости. В генезе капилляротоксикоза имеют значение развитие системной воспалительной реакции и иммунокомплексные повреждения. В результате повреждения сосудистой стенки развивается плазморея, уменьшается объем циркулирующей крови, повышается ее вязкость, что приводит к расстройству микроциркуляции и возникновению микротромбов. Повышение капиллярной проницаемости в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови определяет закономерное развитие геморрагического синдрома.

Хантавирусы способны инфицировать эндотелиальные, эпителиальные, фолликулярные дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты. Репликация ХНТВ осуществляется в цитоплазме инфицированных клеток. Первоначально происходит связывание вирусного гликопротеина с рецептором на поверхности клетки-хозяина. Для патогенных ХНТВ в роли основного, но, по-видимому, не единственного такого рецептора выступает β_3-интегрин, который взаимодействует с большим вирусным гликопротеином Gn. Кофактором, определяющим взаимодействие вириона с мембраной клетки-хозяина, является DAF — гликозилфосфатидилинозитол-якорный протеин регуляторной системы комплемента. Далее вирус проникает внутрь клетки путем эндоцитоза через клатрин-окаймленные ямки, продвигается к ранним эндосомам, которые затем трансформируются в поздние эндосомы и лизосомы, после чего происходит освобождение вирусного генома. Последующие этапы включают в себя:

1) транскрипцию комплиментарной РНК (кРНК) с вирусной РНК (вРНК) при использовании праймеров клеток хозяина;
2) трансляцию вирусных протеинов на основе L-, M- и S-сегментов РНК при использовании систем инфицированной клетки;
3) репликацию и амплификацию вРНК, объединение с N-протеином и транспорт в аппарат Гольджи;
4) создание ансамбля из всех компонентов на аппарате Гольджи или, возможно, для вирусов Нового Света — на плазматических мембранах (альтернативный ансамбль);
5) выход вновь собранного вириона через плазматическую мембрану.

При этом необратимого разрушения мембраны, цитолиза и, соответственно, гибели клетки не происходит (Muranyi W. et al., 2005; Jonsson C.B. et al., 2010; Mir M.A., 2010; Krautkrämer E. et al., 2013).

Отсутствие явных повреждений эндотелия в биоптатах тканей таргетных органов подтверждает предположение о том, что нарушение его барьерной функции связано скорее с активацией цитокинов, а не с гибелью эндотелиальных клеток. Эндотелиальная функция регулируется комплексным взаимодействием эндотелиальных клеток с тромбоцитами и клетками иммунной системы. При отсутствии воспаления эндотелиальные клетки регулируют проницаемость, стабилизируют лейкоциты и подавляют активацию тромбоцитов. Инфицирование эндотелиальных клеток приводит к активации сигнальных путей, индукции провоспалительных хемокинов и миграции иммунных клеток к участку воспаления. В ходе воспалительного ответа активируется система комплемента и секреция многих провоспалительных

цитокинов, которые повреждают эндотелий и повышают проницаемость эндотелиального барьера для белка. Другая группа факторов, имеющая значение в патогенезе ГЛПС, — регуляторные Т-клетки (Treg). Их активность подавлена при хантавирусных инфекциях у человека и, напротив, активирована у грызунов — носителей ХНТВ. При этом низкая активность Treg может способствовать иммунно-опосредованным повреждениям таргетных тканей, при том что вирусы не обладают цитопатическим эффектом. Поэтому их патогенный эффект связывают прежде всего с изменениями деятельности субцеллюлярных структур, изменений специализированных мультипротеиновых комплексов, что приводит к нарушениям межклеточных взаимодействий (Muranyi W. et al., 2005; Jonsson C.B. et al., 2010; Mir M.A., 2010; Krautkrämer E. et al., 2013).

Антигенные свойства вируса обусловлены наличием антигенов нуклеокапсидного белка и антигенов поверхностных гликопротеинов, вызывающих образование вируснейтрализующих антител. При исследовании различных моноклональных антител к ХНТВ *Puumala* было выявлено, что нуклеокапсидный белок вызывает образование антител, не способных нейтрализовать инфекционную активность, тогда как поверхностные гликопротеины стимулируют образование нейтрализующих антител (Хунафина Д.Х. и соавт. Геморрагическая лихорадка…; Muranyi W. et al., 2005; Jonsson C.B. et al., 2010; Mir M.A., 2010; Krautkrämer E. et al., 2013).

Морфология. При ГЛПС наблюдается повреждение всех компартментов почек: гломерулярного, тубулярного и интерстициального, но тубулоинтерстициальные повреждения явно преобладают (Евсеев А.Н. и соавт., 2006; Muranyi W. et al., 2005).

Морфологические исследования хантавирус-инфицированной ткани почек выявляют интерстициальные инфильтраты, содержащие иммунные клетки и интерстициальные геморрагии. Наиболее частым гистопатологическим повреждением почек является острый тубулоинтерстициальный нефрит. Наблюдаются изменения тубулярного эпителия и просвета канальцев. Имеет место переполнение перитубулярных капилляров и расширение интерстиция за счет отёка, что служит признаком генерализованного капиллярного повреждения. В некоторых случаях отмечаются признаки патологии клубочков, в частности, гиперклеточность и расширение мезангия. Такие изменения обычно ассоциируются с массивной протеинурией. Выраженность тубулярных, интерстициальных и гломерулярных гистопатологических изменений связана с тяжестью клинических проявлений почечной дисфункции. Стоит отметить, что в мочевом осадке могут выявляться клетки канальцевого эпителия, имеющие очень большие ядра и напоминающие клетки уроэпителиальной карциномы (в России их иногда называют клетками Дунаевского). Эти клетки спонтанно исчезают после разрешения заболевания. В ряде исследований было показано, что такие клетки содержат хантавирусный антиген (Muranyi W. et al., 2005).

При иммуногистохимическом исследовании в разгар заболевания (до 10 дней) выявляется отложение иммуноглобулинов M и G в базальных мембранах канальцев и интерстиции почек, у реконвалесцентов отмечается их свечение в строме (Евсеев А.Н. и соавт., 2006). Кроме того, вирионы ХНТВ выявляются в ткани почек (Kim S. et al., 2010).

Электронно-микроскопическое исследование в разгар болезни выявляет вакуолизацию эндотелия и подоцитов, пролиферацию мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса. В эпителии проксимальных и дистальных канальцев

имеют место деструкция щеточной каймы, формирование миелиноподобных структур, деструкция крист митохондрий, расширение цистерн цитоплазматической сети. Кроме того, при парциальных некрозах эпителия нередко обнаруживают сохранные ядра и части цитоплазмы клеток проксимальных и дистальных канальцев, расположенных у базальной мембраны. При этом лизосомы и аутофагосомы, а также мембранные структуры цитоплазмы местами отграничивают и секвестрируют очаги парциальных некрозов клеток с последующей регенерацией утраченных фрагментов по типу внутриклеточного синтеза. Эндотелий постгломерулярных капилляров вакуолизирован, с признаками виллезной трансформации цитоплазмы, нередко с парциальными некрозами. В период до 20 дней заболевания отмечают очаговые утолщения базальных мембран клубочков и канальцев, признаки повреждения нефротелия проксимальных и дистальных канальцев, накопление миелиноподобных структур, вторичных лизосом и аутофагосом. В более поздние сроки болезни (стадия выздоровления и реконвалесценции) преобладают гиперпластические изменения ультраструктур в эпителии канальцев почек (Евсеев А.Н. и соавт., 2006).

Следует отметить, что иногда у пациентов с ГЛПС, вызванной ХНТВ *Puumala*, выявляют четкие морфологические признаки гломерулопатий. Чаще у этих больных при нефробиопсиях обнаруживали морфологическую картину мембранно-пролиферативного, изредка — мембранозного, мезангиально-пролиферативного или мезангиального и эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита с полулуниями. Такие изменения обычно возникали при затяжном течении заболевания, ассоциировались с нефротическим уровнем протеинурии, но характеризовались неплохим прогнозом (Kim S. et al., 2010; Miettinen M. et al., 2011).

Клиника. Инкубационный период ГЛПС — от 4 до 49 дней, чаще — 3 недели. По тяжести течения заболевание выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы, хотя границы между ними четко не определены. Инфекция имеет цикличность течения с закономерным последовательным развитием периодов (стадий) заболевания. Выделяют начальный (лихорадочный, доолигоурический), олигурический (олиго-/анурический, период почечных и геморрагических проявлений), полиурический и период реконвалесценции (Сиротин Б.З., 2008; Хунафина Д.Х. и соавт. Геморрагическая лихорадка...). Некоторые зарубежные авторы между начальным и олигурическим выделяют гипотензивный период (Bi Z. et al., 2008; Krautkrämer E. et al., 2013).

Отечественные специалисты считают целесообразным рассматривать в клинической картине ряд синдромов: общетоксический, гемодинамический, геморрагический, абдоминальный, нейроэндокринный и почечный (ОПП). Каждый из них может преобладать в тот или иной период болезни, что имеет значение для ее распознавания, дифференциальной диагностики и подходов к рациональному лечению (Сиротин Б.З., 2008).

ГЛПС — генерализованная инфекция. Ее тяжесть, а также особенности клинической картины существенно зависят в первую очередь от конкретного возбудителя. При этом течение заболевания может варьировать от субклинического до крайне тяжелого с угрожающими жизни больного осложнениями.

Начальный период (1–4-й день болезни) характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38–40 °С, которое иногда сопровождается ознобом. Наблюдаются сильная головная боль, боли в мышцах, общая слабость, тошнота, жажда, сухость во рту, без признаков воспаления верхних дыхательных путей. Мучительная головная боль локализуется в области лба и висков. Часто больные жалуются на

снижение остроты зрения, появления «сетки», «мушек» перед глазами. При осмотре глазного дна выявляются легкая стушеванность границ соска зрительного нерва, расширение вен, извитость артерий, мутный серый цвет перипапиллярной сетчатки.

Характерна гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов грудной клетки (симптом «капюшона»). Сосуды склер инъецированы, на фоне гиперемированных конъюнктив иногда можно заметить кровоизлияния. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, в области мягкого нёба возникает геморрагическая энантема.

С 3–4-го дня болезни появляется геморрагическая сыпь на коже: петехии в подмышечных впадинах, в области ключиц, иногда на груди, шее и лице. Сыпь может быть в виде полос («удар хлыста»), возникают крупные кровоизлияния в местах инъекций. Характерны кровоизлияния в склеры. Степень выраженности геморрагического синдрома соответствует тяжести течения заболевания. При легких формах спонтанные геморрагии могут отсутствовать, но значительно повышена ломкость капилляров (симптом «жгута» и др.).

В начале болезни частота пульса соответствует степени повышения температуры тела, затем развивается выраженная брадикардия. Тоны сердца приглушены, артериальное давление в большинстве случаев понижено. При пальпации живота возможна болезненность и напряжение передней брюшной стенки, определяется увеличенная печень. Положительный симптом поколачивания по пояснице.

При тяжелой форме уже в этом периоде заболевания может развиться инфекционно-токсический шок, менингизм, возможны массивные кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и др.).

Олигурический период (с 3–4-го по 8–12-й дни болезни) начинается при высокой температуре тела, которая критически (или коротким лизисом) снижается к 6–7-му дню болезни. В дальнейшем возможна субфебрильная температура тела. Уменьшение лихорадки сопровождается заметным ухудшением состояния больного. Наиболее характерными признаками этого периода являются боли в пояснице различной интенсивности, чаще сильные, заставляющие больного принимать вынужденное положение в постели. Анорексия, сухость во рту, сильная головная боль. У большинства больных через 1–2 дня после появления болей в пояснице возникает повторная рвота, не связанная с приемом пищи. Рвота способствует развитию обезвоживания. В эти же сроки часто появляются боли и вздутие живота.

В этом периоде кожа сухая, лицо и шея гиперемированы, сохраняется гиперемия слизистых оболочек ротоглотки и конъюнктив, может быть небольшая отечность верхнего века, сосуды склер инъецированы. Появляются или усиливаются признаки геморрагического синдрома (геморрагическая сыпь, кровоизлияния в склеры, желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье и др.). Частота геморрагических проявлений зависит от тяжести заболевания: 50–70% — при тяжелой форме, 30–40% — при среднетяжелой, 20–25% — при легкой.

Клиническими проявлениями поражений почек могут считаться одутловатость лица, пастозность век, положительный симптом поколачивания (следует проверять осторожно, так как энергичное поколачивание, также как и неосторожная транспортировка больных может приводить к разрыву почек).

Полиурический период наступает с 9–13-го дня болезни.

По данным Jonsson C.B. и соавт. (2010), полиурия встречается при ГЛПС, вызванной ХНТВ *Hantaan* в 92–95% случаев, *Puumala* — в 97–100%, *Seoul* — в 63% случаев (*табл. 6.14*).

Таблица 6.14

Частота выявления различных признаков, симптомов и лабораторных данных у пациентов с серологически подтвержденными ГЛПС и ХКПС
(по Jonsson C.B. et al., 2010)

Признаки	Частота (%) у пациентов с:				
	HTNV	SEOV	PUUV	SNV	ARAV
Лихорадка	100	100	99–100	100	100
Диспноэ					87
Тахикардия					81
Шок					33
Головная боль	86–87	89	85–100	71	47
Боли в животе	85–92	68	64–67	24	
Боли в пояснице	91–95	85	82	29	
Тошнота	82–91	61	78–83	71	25
Головокружение	50	52	12–25	41	
Петехии	32–94	48	12	0	
Малые кровотечения	37	7–20	11		9
Внутренние кровотечения	34	13			
Кашель	31	14	60	71	54
Гипотензия	80	17	1–2	50	56
Миопия	57		12–31		
Артралгия			0–15	29	
Олигурия	60–67	37	54–70		
Полиурия	92–95	63	97–100	40	
Лейкоцитоз	91	69	23–57	95–100	67
Тромбоцитопения	78	83	52–75	100	93
Гематокрит					70
Протеинурия	100	94	94–100	40	
Гематурия	85	73	58–85	57	
Нарастание *Scr*	97	83	Наблюдалось	Не наблюдалось	51
Смертность	5–10	< 1	0	40	54

Примечание: пустые ячейки — сведения о частоте встречаемости не представлены.

В этот период увеличивается суточное количество мочи до 3–8 л и более, характерна никтурия. Постепенно исчезают боли в пояснице и животе, прекращается рвота, нормализуются сон и аппетит. Однако сохраняются общая слабость, сухость во рту, появляется жажда. Длительность полиурии и изогипостенурии в зависимости от тяжести клинического течения болезни может составлять от нескольких дней до нескольких недель. Состояние больного постепенно улучшается, однако темп улучшения не всегда идет параллельно нарастанию диуреза.

Период реконвалесценции начинается с 20–25-го дня болезни с заметного улучшения общего состояния, восстановления диуреза. Его длительность определяется скоростью разрешения почечной дисфункции и значительно варьирует. У реконвалесцентов, как правило, длительно сохраняется астенический синдром: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность.

Наряду с этим наблюдается вегетососудистые нарушения в виде артериальной гипотензии, приглушенности сердечных тонов, одышки при незначительной физической нагрузке, тремора пальцев рук, повышенной потливости, бессонницы. В этот период может сохраняться ощущение тяжести в поясничной области, положительный симптом поколачивания, никтурия, изогипостенурия (до одного года и более). Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции, в том числе пиелонефрита.

Диагностика. Диагноз ХНТВИ базируется на клинической и эпидемиологической информации и результатах лабораторных тестов.

Клиническая диагностика ГЛПС в ранние сроки затруднена в связи с тем, что на начальных стадиях симптомы болезни могут напоминать многие острые лихорадочные состояния. Подтверждением тому, что распознавание ГЛПС, особенно при легких и стертых формах, зачастую оказывается непростой задачей, подтверждается данными о первичной диагностике инфекции на догоспитальном этапе. Очевидно, что правильность диагностики в основном зависит от информированности врачей об этом заболевании. Например, в Республике Башкортостан, где ГЛПС является краевой патологией, правильный диагноз при первичном обращении был установлен примерно в 75% случаев (Фазлыева Р.М. и соавт., 2012). Эти результаты существенно превосходят, например, достижения врачей общей практики из Северной Швеции, которым на догоспитальном этапе удалось установить диагноз ГЛПС в 297 случаях из 516 (57,6%) (Brorstad A. et al., 2010). В то же время в 2005 г. в центральных областях европейской части России этот показатель составил 35,6% (Ткаченко Е.А. и соавт., 2005). В других регионах России, где менее активные природные очаги и инфекция встречается значительно реже, ранняя диагностика ГЛПС существенно хуже (в 3,6–6,4% случаев) (Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю., 2003; Ткаченко Е.А. и соавт., 2012).

Общеклинические лабораторные показатели закономерно меняются в соответствии с периодом заболевания и могут быть полезны в распознавании ГЛПС. Так, в начальном периоде в гемограмме выявляется нормоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом, умеренная тромбоцитопения, характерно появление плазматических клеток. В общем анализе мочи можно обнаружить небольшое количество свежих эритроцитов, клетки почечного эпителия. Протеинурия отсутствует или незначительна.

Для олиго-/анурического периода в анализах периферической крови характерен нейтрофильный лейкоцитоз, выраженный плазмоцитоз, тромбоцитопения. Из-за сгущения крови уровень гемоглобина и количество эритроцитов могут сначала увеличиваться, при развитии кровотечений — снижаться. СОЭ повышена. В этот период выявляются отчетливые признаки почечной дисфункции. Нарастают концентрации мочевины, креатинина, калия и магния в сыворотке крови, могут наблюдаться гипонатриемия и гипокальциемия. Развивается метаболический ацидоз. При исследовании мочи отмечаются массивная протеинурия (до 33–66 г/л), интенсивность которой изменяется в течение суток («белковый выстрел», «атипичная протеинурия»), гематурия, цилиндрурия. В моче появляются клетки почечного эпителия и длинные грубые «фибринные» цилиндры — клетки Дунаевского. Существенные изменения происходят в свертывающей системе крови, чаще всего в виде гипокоагуляции.

В полиурическом периоде снижается выраженность азотемии, но следует помнить, что могут развиваться дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия и другие

труднопрогнозируемые изменения ионного гомеостаза. Поэтому уровни основных ионов в сыворотке крови и, желательно, осмолярность сыворотки крови необходимо тщательно контролировать. Определять эти показатели следует ежедневно или чаще, оценивая их динамику в процессе коррекции. Целесообразно также исследовать концентрации и рассчитывать величины абсолютной и фракционной экскреции с мочой основных ионов — натрия и калия. Очень тщательно следует контролировать водный баланс. Ведение пациентов с ГЛПС в этой стадии должно осуществляться по общим принципам для больных ОПП.

Важно помнить, что при ОПП вследствие ГЛПС, как любой другой этиологии, изменения концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови могут существенно отставать от степени выраженности почечной дисфункции, в первую очередь от изменений величины СКФ (см. главу 1). Поэтому «нормальные» или «субнормальные» значения сывороточных концентраций креатинина и мочевины в начале заболевания должны оцениваться критически. Существует большая вероятность, что через несколько дней величины этих параметров существенно увеличатся. Точно так же в первые дни полиурии концентрации азотистых метаболитов в сыворотке крови меняются мало (на практике азотемия может даже несколько нарастать).

Верификация диагноза ГЛПС возможна путем изоляции вируса из крови в лихорадочном периоде или тканей погибших пациентов с помощью культивирования на клеточных линиях (плохо реплицируются), что является очень трудоемким процессом и практически не применяется.

В специализированных лабораториях используют молекулярно-биологические методы диагностики. Применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения РНК-вирусов. Геном ХНТВ может быть быстро выявлен в различных биологических образцах (кровь, сыворотка, фрагменты тканей), начиная с первого дня заболевания с помощью ОТ-ПЦР, то есть ПЦР с обратной транскрипцией.

Перспективным вариантом в диагностике ХНТВИ является модификация метода, носящая название «ОТ-ПЦР в реальном времени» (real-time RT-PCR). Этот метод не только чувствительный, но и менее трудоемкий (одностадийный), проводится при обычных условиях с доступными реагентами и использует технологию, подходящую для многих лабораторий (Анисимова Т.А., Ефимова Э.В., 2012; Machado A.M. et al., 2009).

Лигазная цепная реакция в диагностике ХНТВИ известна меньше, чем ПЦР, но она имеет ряд преимуществ, которые, по-видимому, связаны с более быстрым накоплением целевого продукта (Анисимова Т.А., Ефимова Э.В., 2012).

В настоящее время основным доказательством заболевания ГЛПС служит серологическое подтверждение наличия вируса в организме человека — появление специфических IgM и IgG (сероконверсия) или нарастание количества специфических IgG в сыворотке крови в ходе заболевания. При этом ранняя реакция IgM и IgG в основном направлена на белок нуклеокапсида (Анисимова Т.А., Ефимова Э.В., 2012; Дмитриев А.С. и соавт., 2008; Machado A.M. et al., 2009; Parviainen M. et al., 2011). В настоящее время используется метод флюоресцирующих антител (МФА), иммуноферментный анализ (ИФА) или иммуноблотинг (ИБЛ).

Метод МФА достаточно информативен. Для исследования берутся парные сыворотки: в первые дни болезни и через 7–10 дней. Для подтверждения серологического диагноза требуется выявление 4-кратного и более нарастания титра антител.

В прямом МФА флуоресцентным красителем метятся антитела, узнающие вирусный антиген. Вместе с тем метод имеет ряд недостатков. Он малопроизводителен и достаточно трудоемок. Оценка результатов реакции носит субъективный характер, а в ряде случаев регистрируется неспецифическое свечение (Анисимова Т.А., Ефимова Э.В., 2012; Дмитриев А.С. и соавт., 2008). В клинической практике в большинстве случаев проводится серологическая верификация ГЛПС путем определения анти-*Hanta IgM* методом ИФА.

Выявление специфических IgM позволяет подтверждать диагноз ГЛПС, начиная с 5–7-х суток после начала заболевания. Максимальная концентрация IgM отмечается на 8–25-й день заболевания, их выявление служит доказательством наличия острой инфекции. К концу третьего месяца после начала заболевания IgM практически не обнаруживаются.

Выявление специфических IgG указывает на предыдущее инфицирование хантавирусом; они могут обнаруживаться в течение многих лет после заболевания. Четырехкратное увеличение титра IgG в периоде выздоровления по сравнению с острой фазой указывает на факт недавнего инфицирования ХНТВ (Анисимова Т.А., Ефимова Э.В., 2012; Machado A.M. et al., 2009; Parviainen M. et al., 2011).

Следующим шагом в специфической диагностике ХНТВИ является метод, основанный на принципах иммунохроматографического анализа. Он разработан для ранней и быстрой диагностики ХНТВИ, вызванных вирусами *Puumala, Hantaan, Dobrava* (Reagena POC' DOBRAVA-HANTAAN IgM и Reagena POC' PUUMALA IgM) и позволяет определить специфические IgM к очищенному белку нуклеокапсида соответствующего вируса всего за несколько минут. Эти тест-системы просты в использовании и не требуют дополнительного оборудования («тесты для бесприборной экспресс-диагностики ГЛПС — instrument-readable immunochromatographic IgM rapid tests»). Так как в реакцию вступают только антитела класса IgM, тест определяет только острую инфекцию. Специфичность и чувствительность этого метода колеблется от 83 до 100%. Положительный результат может быть получен в первый день заболевания. Первые испытания ИХА тест-систем фирмы Reagena, проведенные в нашей стране (Башкортастан) подтвердили их высокую информативность (Дмитриев А.С. и соавт., 2008; Parviainen M. et al., 2011).

Подходы к диагностике ОПП при ГЛПС на современном уровне изучались в единичных исследованиях. А.М. Шутовым и соавт. (2011) были обследованы 102 пациента. Диагноз ГЛПС подтвержден методом непрямой иммунофлюоресценции. Преобладали больные со среднетяжелой формой заболевания. Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE и AKIN. Олигурия наблюдалась у 22 больных. Протеинурия отмечалась у 73, гематурия — у 75 пациентов. Концентрация креатинина в сыворотке крови составила 181,2 (95% ДИ 153,3–209,0) мкмоль/л. Согласно RIFLECr ОПП диагностировано у 98 (96%) больных: 14 — Risk (R), 47 — Injury (I), 37 — Failure (F). В соответствии с критерием RIFLE, ОПП диагностировано у 27 (27%) больных. Из них у 14 (R), у 6 (I), у 7 (F). Гемодиализ проводили одному пациенту с RIFLECr (F). Летальных исходов не было. Согласно критериям RIFLECr, ОПП диагностирована у 98 (96%) больных, по критериям AKINCr — у 99 (97%) пациентов. В другой работе в первые 48 ч от момента госпитализации ОПП диагностировано у 79,2 % по критериям RIFLE и у 82,5% по критериям AKIN (Han D. et al., 2011).

Учитывая большой интерес исследователей к роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании течения ОПП, представляет интерес оценка их диагностической значимости при ГЛПС. Сведения по данному вопросу пока крайне ограничены. В доступной литературе мы обнаружили только два сообщения, посвященные результатам оценки изменений *цис С* у больных ГЛПС.

Y. Ma и соавт. (2010) показали, что сывороточные и мочевые концентрации *цис С* у пациентов с ГЛПС существенно выше, чем у здоровых людей. Кроме того, в олигурическом периоде заболевания концентрация *цис С* в моче нарастала в большей степени, чем концентрация креатинина в сыворотке крови, особенно в тяжелых и критических случаях. При этом более высокие уровни мочевого *цис С* ассоциировались с большей тяжестью последующего почечного повреждения. Эти данные позволили авторам прийти к заключению о том, что *цис С* является чувствительным маркером ОПП при ГЛПС. При этом результаты исследования данного параметра дают возможность начинать лечение настолько рано, насколько возможно.

Целью исследования Дмитриева А.С. и соавт. (2011) было изучение динамики сывороточного *цис С* в различные периоды ГЛПС и выявление его прогностической значимости. Авторы определяли уровень *цис С* в крови у 55 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Было выявлено, что при среднетяжелом течении ГЛПС происходит увеличение концентрации сывороточного *цис С* в олигурический и снижение в полиурический периоды. При тяжелой форме заболевания уровень сывороточного *цис С* увеличивается уже в начальном (лихорадочном) периоде, достигает максимума в олигурическом и снижается в полиурическом периодах, оставаясь выше значений контрольной группы. Это позволило рекомендовать определение концентрации *цис С* в сыворотке крови на ранних сроках ГЛПС для прогнозирования тяжести течения заболевания.

Данных о результатах оценки диагностической и прогностической значимости других известных биомаркеров ОПП (например, NCAL) при ГЛПС в доступной литературе мы не обнаружили.

Лечение. Пациенты с ГЛПС подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар, желательно в максимально ранние сроки. Транспортировка пациентов должна быть осторожной, на носилках с матрацем, чтобы избежать тряски во время езды с целью предупреждения усиления болевого синдрома, нарушения гемодинамики, развития спонтанных субкапсульных разрывов коркового вещества почки и кровоизлияния в околопочечную клетчатку. Необходимо обеспечить строгий постельный режим в начальном и олигурическом периодах.

Единственным признанным на международном уровне средством этиотропной терапии ГЛПС считается рибавирин, причем только при внутривенном введении. Обоснованием такой терапии стали результаты проспективного двойного слепого рандомизированного исследования, выполненного в Китае еще в 1991 г. (Huggins J.W. et al., 1991). Позже они нашли подтверждение в ретроспективном корейском исследовании (Rusnak J.M. et al., 2009). В России об опыте применения рибавирина (виразол®, ICN Pharmaceuticals, Швейцария) сообщили Ю.Г. Образцов и соавт. (2005). Они наблюдали восемь пациентов с тяжелыми формами ГЛПС (пять — ХНТВ *Hantaan*, три — ХНТВ *Seoul*). Была применена ступенчатая методика терапии виразолом: внутривенное введение 16 мг/кг 4 раза в сутки в течение 3 дней с последующим приемом веро-рибавирина (ЗАО «Верофарм», Россия) внутрь 1000 мг/сут — 5 дней.

Начало терапии у больных приходилось на 5–6-й дни болезни. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических синдромов ГЛПС, качественной индикации РНК хантавируса и лабораторных показателей в сравнении с контрольной группой (10 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и тяжести ГЛПС), получавших стандартную патогенетическую терапию. В исследовании была продемонстрирована эффективность парентерального введения виразола при тяжелом течении ГЛПС. Опыт применения рибавирина при лечении ГЛПС опубликован и в других исследованиях, большинство из которых связывают эффективность противовирусного лечения с ранним (в начальном, лихорадочном периоде) его началом.

Наиболее существенным ограничением при применении данного препарата следует считать возможность развития тяжелой гемолитической анемии. По-видимому, перспективы применения рибавирина у больных ГЛПС нуждаются в дальнейшей оценке.

Имеются сообщения об успешном использовании средств специфической терапии — донорского иммуноглобулина с высоким титром антител против ГЛПС по схеме: 6 мл 1 раз в сутки в мышцу в течение 2–3 дней, на курс 12–18 мл (Сиротин Б.З., 2008). Патогенетическая терапия по характеру и объему определяется периодом и тяжестью течения заболевания. Важное ее направление — купирование интоксикации и геморрагического синдрома, восстановление функции почек. Показанием к назначению глюкокортикостероидов является тяжелая форма ГЛПС с риском ОПП, затянувшийся олигурический период, развитие осложнений (инфекционно-токсический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность). По показаниям проводится коррекция нарушений водно-электролитного баланса. Общепризнано, что антибактериальные препараты при ГЛПС применяются только при наличии показаний (вторичные бактериальные инфекции).

При развитии ДВС-синдрома лечение проводится по общим правилам (гепарин или фракционированные гепарины, свежезамороженная плазма, этамзилат).

В качестве симптоматических средств могут использоваться метилксантины (для улучшения микроциркуляции), аскорбиновая кислота, глюконат кальция, антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз (для снижения проницаемости сосудистой проницаемости сосудистой стенки).

В случаях ГЛПС, осложненной инфекционно-токсическим шоком, противошоковая терапия проводится в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с включением инфузий коллоидов и кристаллоидов, кортикостероидов, вазопрессоров.

Показания к началу ЗПТ при ГЛПС принципиально не отличаются от общих показаний при ОПП.

Прогноз. Летальность при заражении ХНТВ *Dobrava* колеблется от 5 до 35%, *Hantaan и Seoul* — от 1 до 5%, *Puumala* — менее 1,0% (Bi Z. et al., 2008; Krautkrämer E. et al., 2013).

Острое повреждение почек наблюдается у 90–95% пациентов с ГЛПС. Долгосрочный почечный прогноз при инфекции, вызванной вирусом *Puumala*, благоприятен, у большинства пациентов наблюдается восстановление функции почек, хотя обсуждается возможность появления гипертензии после перенесенной легкой формы ГЛПС (Krautkrämer E. et al., 2013). Однако в части случаев может наблюдаться длительное, умеренное или отчетливое снижение функции почек (Bi Z. et al., 2008).

При этом ни тяжесть острого периода заболевания, ни генетические особенности инфицировнного (например, состояние HLA-системы) не являются предикторами изменения функции почек, уровня артериального давления или суточной протеинурии через 6 лет после перенесенного заболевания (Miettinen M.H. et al., 2010).

Показано, что в острую фазу инфекции при ГЛПС, вызванной вирусом *Dobrava*, наблюдается более тяжелое повреждение почек, чем при ГЛПС, обусловленной вирусом *Puumala*. Но СКФ через 10 лет в обоих случаях остается в пределах нормальных значений, хотя ее величины у перенесших ГЛПС *Puumala* все же оказываются существенно ниже (Tulumovic D. et al., 2010).

Профилактика. Профилактика ГЛПС в основном сводится к проведению противоэпидемических мероприятий (дератизация) и соблюдению санитарно-эпидемического режима. Разрабатываются различные способы специфической профилактики ХНТВИ с помощью рекомбинантных вакцин (Krüger D.H. et al., 2011).

Литература

1. *Анисимова Т.А., Ефимова Э.В.* Современные методы специфической диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. http://sibac.info/index.php/2009-07-01-10-21-16/1088-2012-02-08-08-28-36 (дата обращения: 2012).
2. *Бернштейн А.Д., Гавриловская И.Н., Апекина Н.С. и соавт.* Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 2. — С. 5–13.
3. *Дзагурова Т.К., Юничева Ю.В., Морозов В.Г. и соавт.* Клинико-этиологические различия геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной геновариантами вируса Добрава // Белград. — Медицинская вирусология. — 2007. — № 24. — С. 109–121.
4. *Дмитриев А.С., Абдулова Г.Р., Валишин Д.А., Сюндюкова Л.А.* Бесприборная экспресс-диагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом при помощи иммунохроматографических тестов. http://www.jodantipyrin.ru/specialist/Gemorragicheskaya_lihoradka_s_pochechnim_sindromom/237103/ (дата обращения: 2008).
5. *Дмитриев А.С., Абдулова Г.Р., Валишин Д.А.* Изменение концентрации цистатина С в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Мед. вестник Башкортостана. — 2011. — № 1. — С. 42–45.
6. *Евсеев А.Н.* Патоморфология почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: морфологические, морфометрические, гистохимические и ультраструктурные изменения // Дальневосточный журн. инфекц. патол. — 2006. — № 8. — С. 20–23.
7. *Образцов Ю.Г., Слонова Р.А., Компанец Г.Г. и соавт.* Эффективность противовирусной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) // Дальневосточный журн. инфекц. патол. — 2005. — № 6. — С. 58–59.
8. *Сидельников Ю.Н., Мартыненко А.Ю.* Структура диагностических ошибок на начальном этапе оказания медицинской помощи больным ГЛПС: Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток, 2003. — С. 76–78.
9. *Сиротин Б.З.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: некоторые клинические аспекты. http://www.remedium.ru/drugs/doctor/infectious/detail.php?ID=17573 (дата обращения: 2008).
10. *Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и соавт.* Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом,

вызванных вирусами Пуумала и Добрава/Белград // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 4. — С. 28–34.
11. *Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Коротина Н.А.* Актуальные проблемы современного этапа изучения ГЛПС в России // Дезинфекционное дело. — 2007. — № 4. — С. 26–33.
12. *Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко П.Е.* Хантавирусы: экология, молекулярная биология, морфология, патогенез и диагностика хантавирусных инфекций // Молекулярная медицина. — 2009. — № 5. — С. 36–41.
13. *Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и соавт.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России — проблема XXI века // Вестн. Росс. акад. естеств. наук. — 2012. — № 1. — С. 48–54.
14. *Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А., Мустафина В.Х., Хунафина Д.Х.* Оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе // Практическая медицина. — 2012. — № 56. — С. 29–32.
15. *Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Шамсиева А.М. и соавт.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. http://encephalitis.ru/index.php?newsid=2168.
16. *Шутов А.М., Астапенко Е.А., Савинова Г.А. и соавт.* Современные критерии диагностики острого повреждения почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Ульяновский мед.-биол. журн. — 2011. — № 1. — С. 49–54.
17. *Bi Z., Formenty P.B., Roth C.E.* Hantavirus infection: a review and global update // J. Infect. Dev. Ctries. — 2008. — Vol. 2. — P. 3–23.
18. *Brorstad A., Bergsted Oscarsson K., Ahlm C.* Early diagnosis of Hantavirus infection by family doctors can reduce inappropriate antibiotic use and hospitalization // Scand. J. Prim. Health Care. — 2010. — Vol. 28. — P. 179–184.
19. *Garanina S.B., Platonov A.E., Zhuravlev V.I. et al.* Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia // Zoonoses Public Health. — 2009. — Vol. 56. — P. 297–309.
20. *Faber M.S., Ulrich R.G., Frank C. et al.* Steep rise in notified hantavirus infections in Germany, April 2010 // Euro. Surveill. — 2010. — Vol. 20. — P. 15.
21. *Han D., Liu Z., Han Q. et al.* Acute kidney injury in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus: comparative evaluation by RIFLE and AKIN criteria // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2011. — Vol. 11. — P. 723–730.
22. *Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al.* Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 164. — P. 1119–1127.
23. *Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O.* A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23. — P. 412–441.
24. *Kim S., Sung S.H., An H.R. et al.* A case report of crescentic glomerulonephritis associated with Hantaan virus infection // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 25. — P. 2790–2792.
25. *Krautkrämer E., Zeier M., Plyusnin A.* Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure // Kidney Int. — 2013. — Vol. 83. — P. 23–27.
26. *Krüger D.H., Schönrich G., Klempa B.* Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection // Human Vaccines. — 2011. — Vol. 7. — P. 685–693.
27. *Ma Y., Li Q., Wang J. et al.* Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome // Biomarkers. — 2010. — Vol. 15. — P. 410–417.

28. *Machado A.M., de Figueiredo G.G., dos Santos G.S. Jr., Figueiredo L.T.M.* Laboratory diagnosis of human hantavirus infection: novel insights and future potential // Future Virology. — 2009. — Vol. 4. — P. 383–389.
29. *Miettinen M.H., Mäkelä S.M., Ala-Houhala I.O. et al.* The severity of acute Puumala hantavirus infection does not predict the long-term outcome of patients // Nephron Clin. Pract. — 2010. — Vol. 116. — P:c89–94.
30. *Miettinen M., Mäkelä S., Haapala M. et al.* Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients // Clin. Nephrol. — 2011. — Vol. 75. — P. 550–556.
31. *Mir M.A.* Hantaviruses // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30. — P. 67–91.
32. *Muranyi W., Bahr U., Zeier M., van der Woude F.J.* Hantavirus infection // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 3669–3679.
33. *Parviainen M., Kelo E., Sirola H. et al.* Detection of acute hantavirus infections using novel instrument-readable rapid tests. http://www.reagena.fi/www/en/liitetiedostot/European_Infectious_Disease_2011-5.pdf (дата обращения: 2011).
34. *Rusnak J.M., Byrne W.R., Chung K.N. et al.* Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea // Antiviral Res. — 2009. — Vol. 81. — P. 68–76.
35. *Schmaljohn C.S.* Vaccines for hantaviruses: progress and issues // Expert. Rev. Vaccines. — 2012. — Vol. 11. — P. 511–513.
36. *Tulumovic D., Imamovic G., Mesic E. et al.* Comparison of the effects of Puumala and Dobrava viruses on early and long-term renal outcomes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome // Nephrology (Carlton). — 2010. — Vol. 15. — P. 340–343.

6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

К.А. Смирнов

Введение. История трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) насчитывает более 50 лет, сегодня этот метод лечения применяется в терапии ряда злокачественных (множественная миелома, лейкемии, лимфомы) и незлокачественных гематологических заболеваний (апластическая анемия, β-талассемия, иммунодефициты, врожденные нарушения метаболизма), а также солидных опухолей (рак молочной железы, нейробластома и др.), которые ранее считались инкурабельными.

Число выполняемых ТГСК прогрессивно увеличивается в динамике. По результатам исследования, выполненного европейской группой, занимающейся вопросами трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation), в 2010 г. насчитывалось более 30 000 трансплантаций, тогда как в 1990 г. было выполнено только 4200 (Passweg J.R. et al., 2012).

В то же время ТГСК является предрасполагающим фактором для развития ряда грозных осложнений, включающих в себя сепсис, синдром обструкции синусоидов печени (также известный как веноокклюзионная болезнь), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, острую реакцию трансплантат против хозяина (оРТПХ), реактивацию цитомегаловируса и др.

Одним из распространенных осложнений ТГСК является острое повреждение почек (ОПП), которое встречается у 15–60% пациентов (Singh N. et al., 2013). ОПП при ТГСК развивается либо как следствие указанных выше осложнений, либо независимо от них, главным образом в результате использования нефротоксичных лекарственных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина (циклоспорин/такролимус), амфотерицин В, аминогликозиды и др.

ОПП при ТГСК значительно ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогнозы. К примеру, летальность у пациентов с ОПП в 2–3 раза выше, а в случаях ОПП, требующих коррекции гемодиализом, уровни смертности могут достигать 80 % (Gruss E. et al., 1995). По данным одного исследования, развитие ОПП в первые 100 дней после ТГСК ассоциировалось с развитием в последующем ХБП (Weiss A.S. et al., 2006). Стоит сказать, что наличие ХБП в свою очередь значительным образом увеличивает стоимость лечения таких больных.

Таким образом, можно сделать вывод о чрезвычайной актуальности проблемы ОПП при ТГСК, учитывая прогрессивное увеличение числа выполняемых трансплантаций, появившиеся возможности осуществления ТГСК у больных старшего возраста с наличием сопутствующей патологии, а также принимая во внимание тот факт, что только при ТГСК почки реципиента подвергаются воздействию уникальной комбинации повреждающих факторов, включая лучевую терапию, химиотерапию, иммуносупрессивную терапию, РТПХ, синдром обструкции синусоидов печени, инфекции, нарушение водного баланса и др.

Общие вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. ТГСК включает в себя три основные этапа.

1. *Процедура кондиционирования* (химиотерапия и/или лучевая терапия), направленная на тотальную (миелоаблативный режим) или частичную (немиелоаблативный режим) абляцию костно-мозговых и эрадикацию злокачественных клеток. Выбор конкретного режима кондиционирования зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, характера основного заболевания.
2. *Инфузия стволовых клеток* костного мозга, периферической крови или пуповинной крови донора (аллогенная трансплантация) либо самого пациента (аутологичная трансплантация). Вопрос выбора аллогенного трансплантата решается исходя из наличия HLA-совместимого донора в международном регистре, а также особенностей основного заболевания.
3. *Иммуносупрессивная терапия*, обычно метотрексат или кальциневриновые ингибиторы (циклоспорин/такролимус), с целью подавления реакции отторжения трансплантата и профилактики/контроля РТПХ при аллогенной ТГСК.

Процедура кондиционирования. Различают миелоаблативный и немиелоаблативный режимы кондиционирования. Миелоаблативный режим представляет собой терапию высокими дозами химиопрепаратов и/или лучевой терапией с целью эрадикации злокачественных клеток. Одновременно происходит абляция здоровых костно-мозговых гемопоэтических клеток, требующая их замещения трансплантатом. В этом отношении процедуру кондиционирования можно рассматривать как индукцию иммуносупрессии, необходимую для приживления трансплантата.

Использование миелоаблативного режима ассоциировано с развитием ряда тяжелых осложнений, включая ОПП. Традиционно этот режим применяется у пациентов молодого возраста с отсутствием сопутствующей патологии.

В 1979 г. был описан феномен антилейкемического эффекта, ассоциированного с РТПХ, сопровождавшегося лучшей выживаемостью после аллогенной ТГСК. Эта реакция получила название реакции трансплантат против опухоли (РТПО). В основе ее лежит действие иммунокомпетентных Т-лимфоцитов донора на опухолевые клетки в организме реципиента, что, как считается, играет важную роль в эрадикации и предотвращении рецидива злокачественного процесса. Косвенными доказательствами указанного факта являются более низкие уровни рецидивов опухоли у пациентов после аллотрансплантации в сравнении с аутотрансплантацией, более высокая частота рецидивов у пациентов после сингенной (от однояйцового близнеца) трансплантации в сравнении с аллотрансплантацией, более высокая частота рецидивов у пациентов после аллотрансплантации при условии уменьшения количества Т-клеток в трансплантате, а также высокий риск рецидива у пациентов без РТПХ в сравнении с пациентами с острой и хронической РТПХ (Weiden P.L. et al., 1979; Weiden P.L. et al., 1981; Tabbara I.A. et al., 2003).

Таким образом, понимание патофизиологии РТПО привело к разработке режимов кондиционирования с менее интенсивной миелоаблацией, так называемых немиелоаблативных режимов, где акцент прежде всего делается на иммуносупрессию и возможность развития РТПО. Стоит, однако, подчеркнуть, что у пациентов молодого возраста в отсутствие сопутствующей патологии попытки снижения токсичности режимов кондиционирования не приводят к улучшению исходов.

Источник стволовых клеток. Стволовые клетки можно взять как у донора (аллогенная трансплантация), так и у самого пациента (аутологичная трансплантация). Выбор между аллогенной и аутологичной трансплантациями осуществляется исходя из ряда факторов, таких как наличие HLA-совместимого донора, особенностей основного заболевания — иммунологическая чувствительность опухоли, т.е. возможность эффективной РТПО, чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии, наличие опухолевых клеток в костном мозге и/или периферической крови реципиента, а также возраст пациента (аутологичная трансплантация, не вызывающая РТПХ, лучше переносится и может использоваться у пациентов старшего возраста).

Непосредственными источниками стволовых клеток могут быть костный мозг, периферическая кровь и пуповинная кровь. В настоящее время, учитывая тот факт, что стволовые клетки могут покидать костный мозг, попадая в циркуляцию, удобным их источником является периферическая кровь, полностью заменившая в этом смысле костный мозг в случае аутологичной и большинства аллогенных трансплантаций. Идентификация стволовых клеток в периферической крови проводится при помощи проточной цитофлуориметрии с определением маркера CD 34, предварительно выполняется мобилизация CD34+ клеток из костного мозга при помощи гранулоцит-колониестимулирующего фактора роста (Г-КСФ). Стоит подчеркнуть, что в случаях аллогенной трансплантации в периферической крови содержится большее в сравнении с костным мозгом количество Т-клеток, что увеличивает частоту формирования РТПХ и определяет необходимость длительной иммуносупрессии ингибиторами кальциневрина, применение которых в свою очередь повышает риск развития ОПП и хронической нефротоксичности (Stewart B.L. et al., 2004).

Третьим источником является пуповинная кровь. Сразу после рождения производится взятие и криоконсервация крови пуповины и плаценты, богатых стволовыми клетками. При этом допускается менее строгая HLA-совместимость, поскольку

не совместимые по HLA-системе Т-клетки пуповинной крови незрелые и с меньшей вероятностью вызывают РТПХ; однако возможность РТПО при этом сохраняется. В случаях трансплантации стволовых гемопоэтических клеток пуповинной крови также наиболее благоприятные результаты отмечаются при меньшем количестве HLA-мисматчей и большем количестве CD34+ клеток. По данным на 2013 г., в хранилищах по всему миру забанкировано до 580 000 образцов пуповинной крови (www.bmdw.org).

Иммуносупрессия (при аллогенной ТГСК). Стандартно для профилактики РТПХ применяется терапия циклоспорином/такролимусом или метотрексатом в течение 3 мес. после ТГСК, развитие умеренной или выраженной РТПХ при подобной иммуносупрессии наблюдается у 25% больных (Humphreys B.D. et al., 2006). Примерно в 50% случаев может формироваться хроническая РТПХ, требующая продолжения терапии ингибиторами кальциневрина, что в свою очередь увеличивает нефротоксичность (Stewart B.L. et al., 2004). Стоит подчеркнуть, что в противоположность трансплантации солидных органов при ТГСК в случае отсутствия РТПХ в период 6–12 мес. возможно снижение доз циклоспорина вплоть до полной его отмены.

Эпидемиология острого повреждения почек при ТГСК. Как уже было отмечено, ОПП после ТГСК отмечается у 15–60% пациентов. Большинство случаев ОПП возникают в период с 10-го по 21-й день, причем к 21-му дню у 50% пациентов диагностируется ОПП по критерию удвоения концентрации креатинина крови в сравнении с его базальным уровнем (Hingorani S.R. et al., 2005; Parikh C.R. et al., 2002). По данным исследования 101 пациента среднего возраста (34 ± 11,8 лет), после ТГСК при наблюдении в течение 1 года ОПП развилось у 57,4% пациентов, причем пик частоты заболеваемости отмечался во вторую неделю после ТГСК (29,3%) (Helal I. et al., 2011).

Необходимо отметить, что заболеваемость ОПП после ТГСК варьирует в зависимости от используемого режима кондиционирования.

Миелоаблативный режим кондиционирования. В исследовании R.A. Zager и соавт. (1989) на когорте 272 пациентов с первичными злокачественными заболеваниями крови после миелоаблативной ТГСК (89% — аллогенная, 11% — аутологичная) острое повреждение почек, определяемое как снижение СКФ > 50%, развилось у 53% пациентов, причем у половины из них потребовалось проведение ЗПТ гемодиализом. В другом исследовании заболеваемость ОПП после миелоаблативной ТГСК варьировала от 36% до 78%, а ЗПТ гемодиализом проводилась у 21–33% пациентов (Humphreys B.D. et al., 2005). J.A. Lopes и соавт. (2011) проанализировали ряд работ, касающихся частоты выявления ОПП при миелоаблативном режиме ТГСК. При 100-дневном сроке наблюдения за больными при миелоаблативной аллогенной ТГСК ОПП регистрировалось в 21–73% случаев, а при миелоаблативной аутологичной ТГСК диагностировалось у 12–19% пациентов. В целом миелоаблативный режим кондиционирования ассоциировался с более частым развитием ОПП в первые 7–40 дней после ТГСК, что можно объяснить высокой токсичностью самого режима и, главным образом, развитием связанных с ним осложнений, таких как синдром обструкции синусоидов печени, инфекционные осложнения и др.

Немиелоаблативный режим кондиционирования. В случае немиелоаблативного режима частота формирования ОПП ниже в связи с использованием менее интенсивных режимов применения цитостатиков и более низким риском развития синдрома обструкции синусоидов печени. ОПП в данном случае развивается позднее

(22–60 дней), а его частота варьирует от 29% до 56% (Lopes J.A. et al., 2011). По данным другого исследования, кумулятивная частота случаев ОПП (определяемого как удвоение концентрации креатинина сыворотки крови) составила 40,4%, ЗПТ гемодиализом потребовалась у 4,4% пациентов (Parikh C.R. et al., 2004). Подобные данные фигурируют и в других исследованиях. Так, при анализе двух когорт пациентов (253 и 129 человек), средний возраст которых составлял 53 года, было установлено, что ОПП развилось у 40% больных в первые 3 мес. наблюдения после трансплантации (Parikh C.R. et al., 2004; Parikh C.R., Schrier R.W., 2005).

Смертность. По отдельным сообщениям, смертность у пациентов с ОПП после ТГСК в 2–3 раза выше (Gale R.P. et al., 1994). Эти данные подтверждаются результатами метаанализа (1211 пациентов), в котором также было установлено, что ОПП независимо ассоциировано с двухкратным риском смерти (Parikh C.R., McSweeney P., 2005). В случае использования ЗПТ гемодиализом уровни смертности могут достигать 80% (Parikh C.R. et al., 2006; Gruss E. et al., 1995; Hahn T. et al., 2003).

Вопрос о том, является ли причиной более высокой смертности при ТГСК непосредственно ОПП или же определенную роль играют предшествующие сопутствующие осложнения, такие как СОС, сепсис и др., остается открытым.

Этиология ОПП после ТГСК. Принимая во внимание технические особенности ТГСК (например, использование медикаментов, обладающих нефротоксичным действием), наличие множества осложнений ТГСК, в свою очередь являющихся потенциальными этиологическими факторами развития ОПП, во многих случаях возможно предполагать мультифакториальный характер ОПП. Учитывая данный факт, остается актуальным применение патогенетической классификации ОПП с выделением преренальных, ренальных и постренальных причин (*рис. 6.3*).

Токсичность медикаментов. *Кальциневриновые ингибиторы.* В целях профилактики РТПХ после ТГСК используют ингибиторы кальциневрина: циклоспорин



Рис. 6.3. Основные причины ОПП после ТГСК. оРТПХ (острая реакция «трансплантат против хозяина») не включена в эту схему, поскольку ОПП при ней носит многофакторный характер: преренальный (дегитратация при поражении желудочно-кишечного тракта), гломерулярный (иммуноопосредованое повреждение), тубулоинтерстициальный (нефротоксичные препараты)

и такролимус. Исторически для обеспечения иммуносупрессии после трансплантации солидных органов циклоспорин применяется с 1978 г. После исследования R.L. Powles и соавт., (1980), показавшего, что терапия циклоспорином в комбинации с метотрексатом Powles приводит к уменьшению заболеваемости и выраженности РТПХ, а также улучшает выживаемость пациентов, циклоспорин А стал наиболее распространенным препаратом, используемым с целью профилактики РТПХ у пациентов после аллогенной ТГСК.

Иммуносупрессивное действие циклоспорина основано на его способности формировать комплекс с циклофиллином, который в свою очередь ингибирует активность протеиновой фосфатазы 2В, кальциневрина (отсюда название «ингибитор кальциневрина»). Одним из последствий инактивации кальциневрина является предотвращение дефосфорилирования и транспорта к ядру клетки молекулы NFAT-1(nuclear factor of activated T-cells — нуклеарный фактор активации Т-клеток). NFAT-1 — важный регуляторный протеин, активирующий транскрипцию и выработку IL-2 и других цитокинов, которые в свою очередь стимулируют рост и пролиферацию клеток Т и В (Смирнов А.В., 2010; Shaw K.T. et al., 1995).

Одним из основных осложнений терапии циклоспорином является нефротоксичность, причем различают острую и хроническую нефротоксичность.

А. *Острая нефротоксичность циклоспорина.* Терапия циклоспорином ассоциирована с вазоконстрикцией эфферентной и афферентной артериол с преобладанием последней, что приводит к значительному уменьшению интрагломерулярного тока крови, снижению коэфицента ультрафильтрации. Эти гемодинамические нарушения обусловливают снижение гломерулярной фильтрации и дисфункцию почки в целом. Вазоконстрикция, индуцируемая циклоспорином, является следствием увеличения концентрации таких факторов вазоконстрикции, как эндотелин, тромбоксан, ангиотензин II, а также уменьшения концентрации факторов вазодилатации: простациклина и оксида азота.

Б. *Хроническая нефротоксичность циклоспорина.* Циклоспорин приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, высвобождаемый ангиотензин II посредством активации AT_1-рецепторов не только вызывает почечную вазоконстрикцию, но и потенцирует процессы фиброза и высвобождения альдостерона (Pichler R.H. et al., 1995; Shihab F.S. et al., 1997). Вызванная вазоконстрикцией гипоксия почки — причина образования реактивных форм кислорода, которые в свою очередь приводят к повреждению клеток и стимулируют их гибель посредством апоптоза (Zhong Z. et al., 1998; Zhong Z. et al., 1999). Также циклоспорин активирует образование трансформирующего фактора роста TGF-β_1, который стимулирует выработку и уменьшает деградацию протеинов внеклеточного матрикса и, таким образом, потенциирует развитие фиброза.

Тромботическая микроангиопатия при терапии циклоспорином. Заболеваемость ТМА у пациентов после ТГСК в период 3–12 мес. составляет 6–26% (Verburgh C.A. et al., 1996), причем ТМА может отмечаться как при наличии, так и в отсутствие терапии циклоспорином. По данным одного исследования, после аллогенной ТГСК у 49 из 66 пациентов, получавших циклоспорин, развилась ТМА, а у 11 пациентов, получавших в качестве профилактики РТПХ метотрексат, ТМА отмечено не было (Holler E. et al., 1989).

Циклоспорин оказывает повреждающее действие на эндотелий артериол, последнее в совокупности с локальной агрегацией тромбоцитов играет важную роль в патогенезе ТМА.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность профилактики РТПХ напрямую зависит от концентрации циклоспорина. Так, по данным одного исследования, на момент третьей недели после ТГСК заболеваемость оРТПХ у пациентов с концентрацией более 300 нг/мл была ниже в сравнении с пациентами, у которых концентрация циклоспорина находилась в пределах 200–300 нг/мл (Kanda Y. et al., 2006). Европейской группой, занимающейся вопросами трансплантации крови и костного мозга, было выполнено исследование в 87 медицинских учереждениях. Было установлено, что имеет место непоследовательность как в выборе времени инфузии циклоспорина, так и в определении его дозировки: дозы варьировали от 1 мг/кг/день до 20 мг/кг/день, в 39 центрах использовалась дозировка 2–2,5 мг/кг/день, в 29 — 7 мг/кг/день или более, в 17 центрах — 15 мг/кг/день или более. Самая низкая начальная доза соответствовала 0,5 мг/кг/день, а самая высокая — 15 мг/кг/день (Ruutu T. et al., 1997). Вместе с тем известно, что нефротоксическое действие циклоспорина может развиваться уже при концентрации 50 нг/мл (Jankauskiene A. et al., 2001). Таким образом, можно сделать вывод о том, что необходим, с одной стороны, строгий своевременный контроль концентраций, а с другой — по возможности отказ от использования больших доз циклоспорина.

Амфотерицин В. Заболеваемость и смертность, обусловленные грибковыми инфекциями, несмотря на последние достижения в области их профилактики, попрежнему остаются высокими. По данным исследований, проведенных в центрах трансплантации костного мозга, заболеваемость системными грибковыми инфекциями варьирует от 4% до 30% (Wingard J.R. et al., 1987; Karabinis A. et al., 1988; Sable C.A. et al., 1994), причем уровень смертности может достигать 100%. Более чем у половины пациентов после ТГСК требуется эмпирическая терапия амфотерицином В по поводу длительных эпизодов фебрилитета.

Амфотерицин В принадлежит к группе липофильных полиеновых антибиотиков природного происхождения; он был выделен в 1955 г. из штамма актиномицетов Streptomyces Nodosus. Механизм действия амфотерицина заключается во взаимодействии гидрофобной части его молекулы с эргостеролом на мембранах грибковых клеток. Образовавшийся комплекс приводит к формированию каналов в мембране, в результате чего увеличивается ее проницаемость для протонов и моновалентных катионов, происходит выход наружу содержимого клетки и ее гибель. Необходимо отметить, что амфотерицин В также обладает способностью (но менее выраженной) связываться с холестеролом на мембранах клеток млекопитающих, что является причиной его токсических эффектов (Laniado-Laborin R. et al., 2009). По данным одного исследования, на фоне терапии амфотерицином В более чем у 50% пациентов имело место значимое увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, из них у 53% пациентов содержание креатинина удвоилось по сравнению с его базальным уровнем, а у 29% — превысило 250 мкмоль/л (Wingard J.R. et al., 1999). Патогенетический механизм нефротоксичности амфотерицина В заключается в развитии вазоконстрикции и прямом цитотоксическом действии на мембраны клеток, что приводит к уменьшению СКФ и дисфункции канальцев.

В основе вазоконстрикции лежит аномальная активация механизма тубулогломерулярной обратной связи (Laniado-Laborin R. et al., 2009). В норме при нараста-

нии концентрации NaCl в дистальных канальцах увеличивается поступление ионов натрия и хлора в клетки области плотного пятна, что по механизму тубулогломерулярной обратной связи потенцирует вазоконстрикцию афферентной артериолы и, соответственно, снижает СКФ (физиологический механизм предотвращения потери NaCl) (см. гл. 2). Амфотерицин В увеличивает ионную проницаемость клеток области плотного пятна, тем самым избыточно активируя механизм тубулогломерулярной обратной связи, что вызывает вазоконстрикцию афферентной артериолы и резкое падение СКФ (Branch R.A., 1988; Heidemann H.T. et al., 1983). Нефротоксичность амфотерицина В дозозависима и возрастает при одновременном использовании других нефротоксичных препаратов, особенно циклоспорина.

В целях снижения токсичности были разработаны новые липидные формы амфотерицина В. Их применению отдано предпочтение в последних рекомендациях KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) вместо стандартного амфотерицина В (KDIGO AKI Guideline, vol2, issue1, 2012). Однако стоит отметить, что в случае использования липидных форм амфотерицина применяют более высокие дозы препарата, что увеличивает вероятность развития нефротоксичности у пациентов после ТГСК, с высоким исходным риском развития почечной дисфункции (процедура кондиционирования, специфические осложнения ТГСК и др.), получающих терапию другими нефротоксичными препаратами.

Одним из способов снижения нефротоксичности амфотерицина В является внутривенное введение раствора хлорида натрия. Эффективность данной терапии была доказана в проспективных и контролируемых исследованиях. По данным литературы, механизм нефропротективного действия хлорида натрия обусловлен повышением экскреции натрия и, как следствие, ингибированием избыточной активации механизма тубулогломерулярной обратной связи (Gerkens J.F et al., 1980; Ohnishi A. et al., 1989). Однако стоит учитывать и возможные негативные последствия данного превентивного лечения у пациентов с предшествующей перегрузкой натрием и жидкостью или при сердечной недостаточности. Наиболее часто выполняется инфузия 1 л хлорида натрия, которую необходимо начинать за сутки до применения амфотерицина В.

Аминогликозиды. Одна из важных причин заболеваемости и смертности у пациентов после ТГСК — инфекционные осложнения, высокий риск развития которых объясняется длительным периодом нейтропении (до 2–4 нед.), сопутствующим повреждением слизистых оболочек (процедура кондиционирования, РТПХ), использованием иммуносупрессивной терапии, необходимостью сохранения центрального сосудистого доступа для осуществления инфузионной терапии и многим другим. Практически у всех пациентов после миелоаблативной ТГСК в период нейтропении развивается лихорадка, в большинстве случаев обусловленная тем или иным инфекционным процессом, причем около 90% составляют бактериальные инфекции. Антибиотики группы аминогликозидов в течение ряда лет входят в стандартные схемы лечения фебрильной нейтропении у пациентов после ТГСК. В клинической практике аминогликозиды используются с 1944 г. На сегодняшний день гентамицин и амикацин являются наиболее распространенными препаратами для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. Аминогликозиды представляют собой природные или полусинтетические антибиотики с гетероциклической молекулярной структурой, сформированной двумя или более аминосахарами, соединенны-

ми гликозидными мостиками с аминоциклитоловым кольцом. Уровень абсорбции антибиотика при пероральном приеме низкий, поэтому на практике используются растворы для внутривенного введения. Аминогликозиды в основном не метаболизируются и в неизмененном виде выводятся с мочой, причем достаточно большое их количество (около 10%) аккумулируется в почках, тогда как абсорбция антибиотиков другими тканями остается незначительной.

Механизм бактерицидного действия аминогликозидов заключается в ингибировании синтеза протеинов в бактериальной клетке за счет связывания с 16S рРНК (рибосомальной рибонуклеиновой кислотой) и за счет нарушения целостности клеточной мембраны (Shakil S. et al., 2008).

Распространенность случаев нефротоксичности аминогликозидов варьирует в широких пределах (по данным большинства исследований, 10–20%). Этот факт объясняется, с одной стороны, неоднородностью популяций исследуемых больных, а с другой — использованием различных критериев диагностики ОПП (Oliveira J.F.P. et al., 2009). Анализ заболеваемости ОПП, которое ассоциировано с терапией аминогликозидами (анализ выполнен с использованием критериев RIFLE и AKIN), показал чрезвычайно высокие показатели заболеваемости: у 209 пациентов (90,91%) имело место ОПП, соответствующее стадии риска (по RIFLE), и у 92,34% пациентов отмечалось ОПП 1-й стадии по классификации AKIN (Oliveira J.F.P. et al., 2009).

В соответствии с классическими представлениями нефротоксическое действие аминогликозидов (гентамицина) заключается в развитии тубулопатии, при которой повреждение и дисфункция канальцев — это основные причины развития ОПП. Вместе с тем, по современным представлениям, причиной снижения СКФ являются и другие факторы (Lopez-Novoa J.M. et al., 2011).

В физиологических условиях 99% воды и электролитов ультрафильтрата реабсорбируются в канальцах. В случаях даже незначительных нарушений процесса канальцевой реабсорбции с целью предотвращения потерь электролитов и воды организму требуется значительное уменьшение СКФ. По этой причине дисфункция канальцев моментально вызывает активизацию механизма тубулогломерулярной обратной связи, в результате чего уменьшается внутригломерулярный ток крови и достигается необходимый уровень снижения СКФ. Но по прошествии нескольких часов действие механизма тубулогломерулярной обратной связи нивилируется и в систему регуляции внутригломерулярного кровотока включаются другие факторы. В частности, клетки мезангия, сосудов и канальцев начинают синтезировать такие молекулы, как реактивные формы кислорода (РФК), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), ангиотензин II, эндотелин-1, оказывающие ауто- и паракринное действие, в результате чего происходит сокращение сосудов гломерул и мезангиальных клеток, что обусловливает уменьшение внутриклубочкового тока крови и, соответственно, СКФ (Lopez-Novoa J.M. et al., 2011). Стоит также отметить, что снижение внутриклубочкового тока крови и СКФ может способствовать вторичному повреждению клеток канальцев — возможно, за счет ограничения поступления кислорода и питательных веществ, а также усиления оксидативного стресса.

В рамках предотвращения нефротоксического действия аминогликозидов необходимо использовать как можно более низкие дозы антибиотиков и проводить короткие курсы терапии с ежедневным контролем уровня креатинина крови. Дозировка аминогликозидов должна подбираться соответственно уровню СКФ и допол-

нительно контролироваться путем мониторинга концентрации препарата в крови. Стоит избегать одновременного использования других медикаментов с нефротоксичным действием (амфотерицин, циклоспорин и др.).

Ацикловир (также известный как ациклогуанозин) был впервые синтезирован в 1974 г. L. Beauchamp и H. Schaffer в рамках программы, направленной на разработку противовирусных препаратов (Gnann J.W. jr. et al., 1983). Ацикловир и его натриевая соль в терапии вирусных инфекций применяются с 1982 г. Ацикловир активен в отношении вирусов простого герпеса (первого и второго типов) и ветряной оспы, вируса Эпштейна–Барр и, в меньшей степени, цитомегаловируса.

Терапевтический эффект ацикловира заключается в ингибировании процесса репликации. В клетках, зараженных вирусом, вырабатывается аномальная тимидинкиназа, отличная от тимидинкиназы интактных клеток. Этот энзим обладает способностью фосфорилировать ацикловир до монофосфатного производного, чего не происходит в здоровых клетках (Fyfe J.A. et al., 1978). Затем ацикловира монофосфат вновь подвергается фосфорилированию, но уже другими клеточными энзимами (включая гуанилаткиназу), до трифосфатного производного. Ацикловира трифосфат используется вирусной ДНК-полимеразой в качестве субстрата для построения молекулы ДНК. После включения трифосфатной молекулы ацикловира в растущую цепь ДНК дальнейший ее синтез останавливается (ацикловир действует как терминатор).

Распространенность ОПП, ассоциированного с терапией ацикловиром, составляет 12–49% (Perazella M.A., 1999). До 60–90% ацикловира элиминируется почками. Ацикловир быстро фильтруется в клубочках и секретируется канальцами, в результате чего его концентрация в моче стремительно увеличивается, особенно у дегидратированных пациентов. Ацикловир практически нерастворим, высокие концентрации препарата в моче вызывают образование кристаллов ацикловира и, как следствие, обтурацию канальцев. Стоит подчеркнуть, что, по мнению некоторых исследователей, существуют и другие механизмы нефротоксичности ацикловира. В частности, по мнению P. Guiness и соавт. (2011), клинические признаки нефротоксичности в отсутствие кристаллурии дают основание предполагать наличие прямого цитотоксического действия ацикловира на клетки канальцев почки. Молекула ацикловира метаболизируется энзимом алкагольдегидрогеназой до ацикловир-альдегида, который в свою очередь под действием альдегиддегидрогеназы превращается в 9-карбоксиметоксиметилгуанин. Альдегиды относятся к высокоактивным веществам, действие которых является причиной ряда токсических эффектов лекарственных препаратов. По данным P. Guiness и соавт. (2011), ингибирование продукции ацикловир-альдегида в клетках канальцев с помощью 4-метилпиразона *in vitro* имеет выраженный протективный эффект, что косвенно подтверждает повреждающее воздействие ацикловир-альдегида на клетки канальцев почки.

С целью предупреждения обструкции канальцев кристаллами ацикловира необходимо избегать инфузий препарата в больших дозах болюсом, поддерживать высокий уровень диуреза (100–150 мл/ч) путем дополнительной гидратации организма непосредственно перед началом терапии и подбирать дозу ацикловира в соответсвии с уровнем базальной СКФ.

В случае развития ОПП (наличие кристаллов ацикловира при микроскопии мочи) необходима стимуляция диуреза с использованием инфузионной терапии и петлевых диуретиков, отмена или снижение дозы ацикловира.

Синдром обструкции синусоидов печени (СОС), ранее известный как веноокклюзионная болезнь (ВОБ), представляет собой симптомокомплекс, клинически напоминающий остро возникший синдром Бадда–Киари и включающий гепатомегалию, асцит, увеличение массы тела и желтуху. ВОБ впервые была описана Willmot и Robertson в 1920 г. у людей, употреблявших в пищу хлеб, выпеченный из муки, загрязненной семенами и листьями растения крестовника (*Senecio burchelli* и *Senecio ilicifolius*).

Первый случай СОС после ТГСК описан в 1974 г. (Jacobs P. et al., 1979). В настоящее время СОС встречается практически исключительно в случае трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и является следствием острого медикаментозного и лучевого повреждения эндотелиальных клеток синусоидов печени.

В типичных случаях СОС развивается к 30-му дню после ТГСК, хотя описаны клинические наблюдения и с более поздним началом. Частота встречаемости СОС как осложнения ТГСК, по разным данным, колеблется в широких пределах (от 0 до 70%), что, по-видимому, связано с субъективными моментами в его диагностике, во многом основанной на клинических критериях. Смертность при возникновении СОС достигает 20–50%, причем у 80% больных, у которых развивается прогрессирующая гипербилирубинемия, формируется ОПП (Zager R.A., 1994).

Как уже было отмечено выше, СОС более часто развивается при миелоаблативной аллогенной ТГСК, чем в случае миелоаблативной аутологичной ТГСК может объяснятся отсутствием необходимости использования при последней метотрексата, профилактирующего РТПХ при аллогенной трансплантации.

Патогенез СОС мультифакториальный. В ходе метаболизма ряда лекарственных препаратов в печени с помощью системы энзимов семейства цитохромов Р-450 происходит образование токсических метаболитов (например, акролеина при метаболизме циклофосфамида). Эти вещества в дальнейшем при участии системы глутатиона инактивируются до стабильных нетоксичных производных. У пациентов либо с предсуществующим поражением печени, либо на фоне воздействия химио- и лучевой терапии при процедуре кондиционирования (бусульфан, тотальное облучение тела и др.) отмечается снижение активности системы глутатиона. В этом случае токсические субстанции не инактивируются, а накапливаются преимущественно в третьей зоне печеночного ацинуса (вокруг центрилобулярных вен). Определенное значение имеет также тот факт, что указанная зона богата цитохромом Р-450, но содержит малое количество глутатиона. Следовательно, повреждение токсическими метаболитами медикаментов эндотелиоцитов синусоидов и гепатоцитов при СОС осуществляется преимущественно в третьей зоне печеночного ацинуса. На экспериментальных моделях было показано, что повреждение эндотелиоцитов синусоидов приводит к утрате клетками фенестр, к формированию между ними промежутков и к их набуханию. Эритроциты через межэндотелиальные щели пенетрируют пространство Диссе, что вызывает отслойку клеток эндотелия, которые обтурируют просвет синусоидов, вызывая снижение венозного тока крови и развитие постсинусоидальной портальной гипертензии (Carreras E., 2000).

Связь СОС с ОПП хорошо известна, однако точные механизмы межорганных взаимодействий до конца не ясны. Некоторые исследователи ведущую роль в патогенезе ОПП при СОС отводят механизмам, являющимся аналогичными тем, которые наблюдаются при гепаторенальном синдроме. В частности, при СОС и ОПП,

как и в случае гепаторенального синдрома, наблюдается гипотония, гипонатриемия, снижение фракционной экскреции натрия с мочой. По другим данным, немаловажную роль может играть сниженный печеночный клиренс эндотоксинов, абсорбируемых из кишечника.

Диагноз СОС является критериальным, включая такие параметры, как гепатомегалия, боли в правом подреберье, асцит, увеличение массы тела и др. (*табл. 6.15*).

СОС увеличивает заболеваемость и смертность при ТГСК, поэтому необходимо соблюдать высокий уровень настороженности относительно выявления клинических признаков СОС.

Лечение острого СОС остается трудной задачей. В большинстве случаев единственным терапевтическим мероприятием является обеспечение адекватного уровня гидратации и баланса натрия.

В последнее время значительное внимание уделяется улучшению микроциркуляции. Находят применение такие современные препараты, как дефибротид и рекомбинантный человеческий активатор тканевого плазминогена. Дефибротид представляет собой одноцепочечный полидеоксирибонуклеотид животного происхождения, обладающий антитромботическими, тромболитическими, противовоспалительными свойствами. Антикоагулянтные свойства дефибротида проявляются в результате его способности к стимуляции синтеза тромбомодулина, эндогенного активатора тканевого плазминогена и снижения синтеза ингибитора активатора плазминогена первого типа (Carreras E., 2000). Указанные препараты доказали свою эффективность в 30–40% случаев.

Острая реакция трансплантат против хозяина (оРТПХ) представляет собой иммунологическую реакцию Т-клеток донора с клетками реципиента, обусловленную несовместимостью по системе HLA, причем большее количество мисматчей прямо коррелирует с частотой развития РТПХ (Lee S.J. et al., 2007). По классическим представлениям в соответствии с фактором времени выделяют острую РТПХ (развившуюся в первые 100 дней после ТГСК) и хроническую РТПХ, отмечающуюся

Таблица 6.15

Диагностические критерии синдрома обструкции синусоидов печени

Критерии Сиетла	Модифицированные критерии Сиетла	Критерии Балтимора
Наличие по крайней мере двух из трех указанных клинических характеристик: 1) желтуха; 2) гепатомегалия с болевым синдромом в правом подреберье; 3) асцит и/или необъяснимое увеличение массы тела	Наличие двух из следующих клинических признаков в течение 20 дней после трансплантации: 1) гипербилирубинемия (общий билирубин сыворотки более 2 мг/дл); 2) гепатомегалия или болевой синдром в правом подреберье; 3) необъяснимое увеличение массы тела (более 2% от исходного значения)	Наличие гипербилирубинемии (общий билирубин сыворотки — более 2 мг/дл) в течение 21 дня после трансплантации и по крайней мере одного из признаков: 1) гепатомегалия, обычно сопровождаемая болевым синдромом; 2) увеличение массы тела более 5% от исходной; 3) асцит

по прошествии 100 дней. Вместе с тем необходимо отметить некоторую условность априорно установленного стодневного периода (Chao N.J., 2013).

Частота развития острой РТПХ варьирует в широком диапазоне. Так, по данным литературы, после аллогенной ТГСК от генотипически HLA-идентичного сиблинга, несмотря на интенсивную профилактику иммуносупрессивными препаратами, включая метотрексат, циклоспорин, такролимус, кортикостероиды или антитимоцитарный иммуноглобулин, острая РТПХ отмечалась у 9–50% пациентов (Chao N.J., 2013).

Заболеваемость оРТПХ резко увеличивается при использовании родственных HLA-неидентичных доноров или в случаях HLA-совместимых неродственных доноров, варьируя в диапазоне от 70–90% (Deeg H.J. et al., 1990).

В патогенезе оРТПХ большинство исследователей выделяют три фазы.

Первая фаза. При проведении процедуры кондиционирования в результате повреждения слизистой оболочки кишечника молекулы бактериального происхождения (липополисахарид), элементы некротизированных энтероцитов (включая HMGB1 high-mobility group protein box1 — амфотерин) транслоцируются из просвета кишечника и попадают в прилежащие ткани и кровоток, где активируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR) иммунокомпетентных клеток. Происходит высвобождение провоспалительных цитокинов (включая TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12) и хемокинов. Последние обеспечивают миграцию в зону повреждения нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов. Антигены некротизированных клеток слизистой оболочки кишечника, связываясь с TLR-дендритных клеток, способствуют их активации с последующим перемещением в близлежащие лимфоидные органы (пейеровы бляшки), где происходит дальнейший процесс их созревания.

Вторая фаза. Зрелые дендритные клетки, экспрессирующие большое количество костимулирующих молекул, представляют антигены Т-клеткам донора, что вызывает ответ с их стороны, заключающийся в пролиферации донорских Т-клеток, секреции цитокинов (IL-2, ИФ-γ), которые поддерживают дальнейшую их пролиферацию, и способствуют активации цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров (НК).

Третья фаза. НК продуцируют ИФ-γ и TNF-α. Данные цитокины активируют эффекторные клетки, особенно макрофаги и НК, которые вызывают воспалительное повреждение тканей.

Активация TLR блокирует супрессивный эффект CD4+CD25+ регуляторных клеток, что позволяет активированным Т-клеткам попадать в циркуляцию, мигрировать и повреждать другие органы, особенно кожные покровы и печень.

Поражение почек при оРТПХ представляет собой мультифакториальный процесс. В этом смысле стоит выделять первичное и вторичное поражение почек. Последнее не связано напрямую с оРТПХ, а является следствием нарушения функции других систем и органов и/или результатом токсического действия медикаментов.

В рамках прямого рассматривают иммуно-опосредованное поражение почек, сопровождающееся формированием иммунных депозитов в гломерулах и в базальной мембране канальцев и в конечном итоге являющееся причиной развития нефротического синдрома или тубулита.

Вторичное поражение почек при оРТПХ — следствие воздействия на организм комплекса причин. Так, в случае оРТПХ при поражении желудочно-кишечного тракта превалируют преренальные причины (диарея и дегидратация). Другим важ-

ным фактором, ведущим к развитию ОПП, является применение потенциально нефротоксичной комбинации кальциневриновых ингибиторов (циклоспорин, такролимус) с метотрексатом для профилактики оРТПХ. Развитие оРТПХ может быть профилактировано путем уменьшения числа донорских Т-клеток в трансплантате *in vitro*, но эта процедура не способна повлиять на выживаемость больных в целом и, более того, сопровождается увеличением частоты кризов отторжения трансплантата и рецидивов основного заболевания (Edward A.C. et al., 2006). Стандартное лечение оРТПХ заключается в терапии глюкокортикостероидами (преднизолон 1–2 мг/кг). Неэффективность данного лечения, заключающаяся в прогрессировании оРТПХ в течение 3 суток, отсутствии эффекта в течение 5–7 суток или в недостаточном эффекте при условии терапии преднизолоном в указанных дозировках в течение 14 суток, ассоциирована с плохим прогнозом. В этом случае находят применение такие препараты, как антилимфоцитарные антитела, антитимоцитарный иммуноглобулин, препараты, направленные против клеток, экспрессирующих CD147, CD3, CD5, CD52, CD25, денилейкин дифитокс (Онтак — рекомбинантный цитотоксический протеин, включающий аминокислотные последовательности дифтерийного токсина и IL-2, обладающий способностью связываться с клетками, экспрессирующими рецепторы для IL-2, и индуцировать лизис этих клеток), анти-TNF-α-агенты, такие как инфликсимаб, а также препараты, содержащие микофенолат мофетил, пентостатин, сиролимус; применяется и экстракорпоральный фотоферез. Но в связи с недостатком сравнительных исследований достоверных доказательств эффективности указанных препаратов в лечении оРТПХ, рефрактерной к глюкокортикостероидной терапии, в настоящий момент нет.

Синдром лизиса опухолевых клеток (СЛОК) представляет собой патологическое состояние, развивающееся при цитотоксической терапии, применении цитолитических антител, облучении. Оно обусловлено массивным разрушением опухолевых клеток, в результате которого происходит высвобождение в системный кровоток больших количеств электролитов (калия), фосфатов и нуклеиновых кислот. Необходимое условие возникновения СЛОК — наличие массивной, быстро пролиферирующей опухоли, хорошо отвечающей на патогенетическое лечение. Наиболее часто СЛОК отмечается при острой лимфобластной лейкемии и у пациентов с высокодифференцированными лимфомами (подтип Беркитта). СЛОК может развиваться и в случаях других гематологических злокачественных процессов, а также при солидных опухолях, таких как гепатобластома, нейробластома. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время СЛОК редко служит причиной ОПП при ТГСК в силу того, что последняя обычно проводится в период ремиссии. Вместе с тем риск СЛОК у части больных все же сохраняется при условии наличия остаточной болезни и лимфопролиферативного заболевания. Более того, нарушения обмена мочевой кислоты могут отмечаться у пациентов с нормальной ее концентрацией.

Заболеваемость и тяжесть СЛОК зависят от массы опухоли, склонности опухолевых клеток к лизису, индивидуальных особенностей пациента, использования профилактической терапии (Howard S.C. et al., 2011). Его распространенность тесно взаимосвязана с нозологической принадлежностью основной патологии. В 2008 г. международной группой экспертов на основании доказательной базы были разработаны рекомендации по профилактике и лечению СЛОК, которые позднее были доработаны и пересмотрены (Cairo M.S. et al., 2010). В соответствии с указанны-

ми рекомендациями риск развития СЛОК подразделяется на высокий, умеренный и низкий (*табл. 6.16*).

Таблица 6.16

Оценка уровня риска развития СЛОК в зависимости от нозологии основного заболевания и других сопутствующих факторов

Высокий риск (> 5%)	Умеренный риск (1–5%)	Низкий риск (> 1%)
Все лейкемии Беркитта, лимфомы Беркитта III и IV стадий, лимфомы Беркитта с уровнем ЛДГ, в 2 или более раз превышающим верхнюю границу нормы	Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых, диффузная крупноклеточная В-лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома. Лимфома мантийных клеток с уровнем ЛДГ, превышающим верхнюю границу нормы, но при отсутствии большой массы опухоли	Острая миелоидная лейкемия с лейкоцитозом менее 25 000 на микролитр и уровнем ЛДГ, превышающим верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза
Другие формы острой лимфобластной лейкемии с лейкоцитозом ≥ 100 000 на микролитр и/или уровнем ЛДГ, в 2 или более раз превышающим верхнюю границу нормы	Анапластическая крупноклеточная лимфома III или IV стадии у детей с уровнем ЛДГ, превышающим верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза	Хроническая лимфоидная лейкемия/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома с лейкоцитозом ≤ 50 000 на микролитр при условии отсутствия лечения флюдарабином/ритуксимабом
Острая миелоидная лейкемия с лейкоцитозом ≥ 100 000 на микролитр	Диффузная крупноклеточная В-лимфома III или IV ст. у детей с уровнем ЛДГ, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	Множественная миелома и хроническая миелоидная лейкемия
Лимфобластная лимфома III и IV стадий. Лимфобластная лимфома ранних стадий с уровнем ЛДГ, в 2 или более раз превышающим верхнюю границу нормы	Ранние стадии лимфомы Беркитта с уровнем ЛДГ, менее чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	Другие неходжкинские лимфомы взрослых, которые не соответствуют критериям высокого и умеренного риска с уровнем ЛДГ сыворотки в пределах нормальных значений
Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, диффузная крупноклеточная В-лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома мантийных клеток с уровнем ЛДГ, превышающим норму, и большой массой опухолевой ткани	Острая лимфобластная лейкемия с лейкоцитозом < 100 000 на микролитр и уровнем ЛДГ, менее чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	Другие солидные опухоли
Диффузная крупноклеточная В-лимфома III или IV стадии у детей с уровнем ЛДГ, в 2 или более раз превышающим верхнюю границу нормы	Острая миелоидная лейкемия с лейкоцитозом от 25 000 до 100 000 на микролитр. Острая миелоидная лейкемия с лейкоцитозом < 25 000	

Высокий риск (> 5%)	Умеренный риск (1–5%)	Низкий риск (> 1%)
	на микролитре и ЛДГ, в 2 раза и более превышающим верхнюю границу нормы	Другие солидные опухоли
Пациенты с умеренным риском СЛОК, но сопутствующим нарушением функции почек, уровнями мочевой кислоты, калия, фосфата, превышающими верхнюю границу нормы	Ранние стадии лимфобластной лимфомы с ЛДГ сыворотки, менее чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы	
	Хроническая лимфоцитарная лейкемия/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома при условии терапии флюдарабином, ритуксимабом или леналидомидом и/или в случае наличия высокого лейкоцитоза (≥ 50 000 на микролитр)	
	Редкие, больших размеров, солидные опухоли, высокочувствительные к химиотерапии (такие как нейробластома, мелкоклеточный рак легкого, опухоль половых клеток)	

Патогенез острого повреждения почек при СЛОК. СЛОК развивается через 48–72 ч после начала активной терапии опухоли. Патогенетическая цепь событий, приводящих к развитию ОПП при СЛОК, представлена на *рис. 6.4*.

После начала лечения происходит быстрое разрушение опухолевых клеток, сопровождаемое высвобождением в системный кровоток больших количеств внутриклеточных компонентов, таких как калий, фосфаты и нуклеиновые кислоты. Дальнейшая цепь событий главным образом сводится к метаболизму указанных соединений, завершающемуся в случае неадекватной терапии образованием преципитатов различных веществ в системе почечных канальцев, что, собственно, и является основной причиной ОПП при СЛОК.

Так, метаболизм пуриновых соединений протекает с образованием ряда промежуточных продуктов (в частности, гипоксантина и ксантина). Конечным продуктом метаболизма нуклеиновых кислот является мочевая кислота, которая в условиях отсутствия адекватной гидратации больного и применения гипоурикемических агентов может образовывать кристаллы в почечных канальцах. Стоит отметить, что часто используемый для снижения концентрации мочевой кислоты аллопуринол при СЛОК может способствовать развитию ОПП.

Блокируя катаболизм гипоксантина и ксантина, аллопуринол потенцирует увеличение концентраций указанных промежуточных продуктов, которые в свою очередь также могут образовывать кристаллы в канальцах почки, причем ксантин гораздо менее растворим, чем мочевая кислота.

По данным литературы, в настоящее время для коррекции уровня мочевой кислоты при СЛОК предпочтительнее использовать рекомбинантную оксидазу уратов

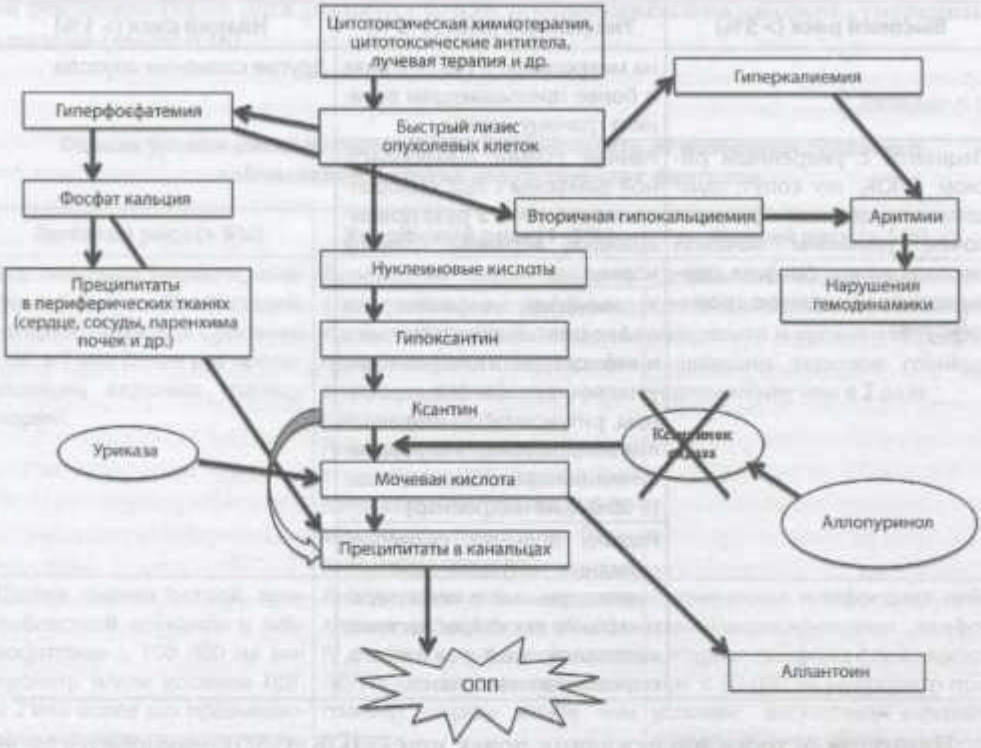


Рис. 6.4. Патогенез ОПП при синдроме лизиса опухолевых клеток

(расбуриказу) — препарат, потенциирующий деградацию мочевой кислоты до гораздо лучше растворимого соединения аллантоина.

Другим важным этиологическим фактором ОПП при СЛОК является гиперфосфатемия. Концентрация фосфора в опухолевых клетках в четыре раза выше, чем в нормальных. Таким образом, при лизисе клеток опухоли в крови быстро возрастает концентрация фосфатов, что, с одной стороны, вызывает вторичную гипокальциемию, а с другой — может приводить к образованию и последующей преципитации в канальцах кристаллов фосфата кальция (Larson R.A., 2013).

При СЛОК также зачастую отмечаются дисэлектролитемии, представленные главным образом гиперкалиемией и вторичной гипокальциемией на фоне гиперфосфатемии. Дисэлектролитемии (гиперкалиемия) могут осложнятся развитием смертельно опасных нарушений ритма, ухудшением системной гемодинамики и острым повреждением почек преренального генеза.

Основные терапевтические мероприятия по предупреждению развития ОПП при СЛОК включают.

1. Обеспечение адекватной гидратации. В соответствии с рекомендациями 2008 г. пациентам взрослого и детского возраста при наличии риска СЛОК требуется ежедневное внутривенное введение 2–3 л на 1м^2 поверхности тела жидкости или 200 мл на 1 кг массы тела в день для детей с весом ≤ 10 кг.
2. Гипоурикемические препараты — аллопуринол (с осторожностью), предпочтительнее использовать уриказу (расбуриказу).

3. Коррекция электролитных нарушений.
4. Защелачивание мочи с использованием бикарбоната натрия следует применять только у пациентов с метаболическим ацидозом, поскольку в литературе нет убедительных данных по эффективности этой методики. С другой стороны, защелачивание мочи потенцирует отложение фосфата кальция в тканях почек, сердца и других органов.
5. Заместительная почечная терапия по общим показаниям.

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТГСК. Тромботические микроангиопатии представляют собой состояния, характеризующиеся наличием микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и ишемических проявлений, в основе которых лежит формирование богатых тромбоцитами тромбов в микроциркуляторном русле (см. гл. 2).

Частота встречаемости ТМА после ТГСК варьирует от 0–74% (George J.N. et al., 2004; Leather H.L. et al., 2009). Обычно ТМА развиваются в период с 20-го по 99-й день после ТГСК (см. табл. 6.17).

ТМА при ТГСК развивается вследствие выраженной стимуляции клеток эндотелия с последующим высвобождением ими больших количеств мультимеров фактора Виллебрандта, превышающих возможность их адекватной деградации, несмотря на наличие нормальной или незначительно сниженной активности энзима ADAMTS 13 (a desintegrin metalloproteinase with a 1 motif, member 13) (Van der Plas R.M. et al., 1999).

Отличительными особенностями ТМА после ТГСК являются пестрая клиническая картина, незначительный ответ на плазмозамещающую терапию. Внимания заслуживает также и тот факт, что многие другие осложнения ТГСК ассоциированы с формированием клинических и лабораторных признаков, схожих с таковыми при ТМА, что затрудняет ее диагностику.

По данным литературы, у большинства пациентов после ТГСК отмечается лишь незначительное снижение активности ADAMTS 13 (обычно после проведения процедуры кондиционирования), которое может персистировать в течение нескольких недель. Но острая недостаточность ADAMTS 13 встречается редко. Таким образом, складывается впечатление о том, что в патогенезе ТМА после ТГСК доминируют другие факторы, среди которых основным, по-видимому, является прямое повреждение клеток эндотелия.

Клетки эндотелия синтезируют множество молекул, участвующих в процессах коагуляции и фибринолиза, включая фактор Виллебрандта, тромбомодулин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), протеин С, простациклин и оксид азота. Изменения концентрации указанных молекул отмечаются в случае ТМА после ТГСК. В одном исследовании у пациентов с идиопатической ТМА после ТГСК определялись уровни факторов Виллебрандта и растворимого тромбомодулина. По результатам данной работы было установлено, что концентрации указанных молекул повышены в обоих группах пациентов в сравнении с контролем, однако в случае ТМА после ТГСК содержание тромбомодулина было значительно выше, что косвенно указывает на роль первичного повреждения эндотелия в генезе ТМА после ТГСК (Zeigler Z.R. et al., 1996). По результатам другого исследования была продемонстрирована связь между недостаточностью протеина С и тромботическими осложнениями у пациентов после ТГСК (Gordon B.G. et al., 1993). Причинами повреждения эндотелия при ТГСК также могут быть ис-

пользование цитотоксических режимов кондиционирования с высокодозной химиотерапией, тотальное облучение тела, инфекции (цитомегаловирус; HHV-6 — вирус герпеса 6-го типа) и РТПХ. В случае аллогенной ТГСК определенную роль в генезе ТМА играет циклоспорин.

Диагностика ТМА при ТГСК представляет определенные сложности. В этой связи организациями «Объединение клинических исследований по переливанию крови и трансплантации костного мозга» (The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)) и «Международная рабочая группа» (International Working Group) были сформированы комитеты в рамках разработки диагностических критериев клинически выраженных случаев ТМА после ТГСК (*табл. 6.17*).

Лечение ТМА, ассоциированных с ТГСК, должно прежде всего основываться на коррекции первичных патогенетических механизмов развития указанных состояний и таким образом включать в себя уменьшение доз или отмену кальциневриновых ингибиторов. В случае о РТПХ риск развития ТМА возрастает в 4 раза, поэтому наиболее эффективным методом, по мнению некоторых исследователей, является активное лечение оРТПХ.

Традиционно в терапии классических вариантов ТМА используется плазмообмен. Однако, как было показано R.M. Van der Plas et al. (1999), у пациентов после ТГСК эффективность плазмообмена низкая, что обусловлено патогенетическими особенностями ТМА при ТГСК, а именно нормальной активностью ADAMTS 13. В этой связи использование плазмообмена для коррекции ТМА при ТГСК нецелесообразно.

Диагностика ОПП после ТГСК представляет трудность в связи с наличием множества потенциальных этиологических факторов.

Таблица 6.17

Диагностические критерии тромботической микроангиопатии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*

«Данные объединенных клинических исследований по переливанию крови и трансплантации костного мозга»**	«Международная рабочая группа»***
Фрагментация эритроцитов и наличие ≥ 2 шистоцитов при большом увеличении	Увеличение процентного содержания шистоцитов в крови (> 4%)
Сопутствующее повышение уровня ЛДГ выше исходного.	De novo продолжающаяся и прогрессирующая тромбоцитопения (тромбоциты < 5 × 10⁹/л или ≥ 50% снижение от изначальных значений)
Нарушение функции почек и нервной системы при отсутствии других возможных причин	Внезапное и персистирующее увеличение уровня ЛДГ
Отрицательные результаты прямого и непрямого теста Кумбса	Снижение уровня гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы
	Снижение концентрации гаптоглобина сыворотки

Примечание: * — по данным литературы (Ho V.T. et al., 2005; Ruutu T. et al., 2007); ** — The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; *** — International Working Group.

Помимо общих принципов диагностики ОПП, подробно изложенных в главе 3, при установлении острой дисфункции почек после ТГСК имеет значение фактор времени (*рис. 6.5*).

В ранний период (–10–0) преренальное ОПП может развиваться вследствие гиповолемии, в свою очередь возникающей на фоне побочных эффектов (рвота, диарея) химиотерапии (Humphreys B.D. et al., 2006). Среди постренальных причин имеет значение обструкция мочевого пузыря на фоне геморрагического цистита, отмечающегося у 25% пациентов. Причины этого осложнения — побочное действие химиотерапевтических агентов (метаболиты циклофосфамида, бусульфан), лучевая терапия.

Острый тубулярный некроз (ренальное ОПП) в раннем периоде может развиться при использовании высоких доз нефротоксичных медикаментов: химиотерапевтических агентов (изофосфамид, метотрексат) и др. (Pallera A.M. et al., 2004).

В первые две недели (период 2) после трансплантации (0–14 дней) преренальная ОПП развивается на фоне общих причин (кардиогенный и вазодилататорный шоки подробно рассмотрены в соответствующих главах), а также вследствие таких специфических осложнений ТГСК, как СОС, СЛОК (нарушения гемодинамики на фоне дизэлектролитемии). Играет роль и токсическое действие медикаментов (циклоспорин, амфотерицин В), обусловливающее гипоперфузию клубочка.

Постренальная ОПП, как и в первом периоде, является следствием формирования инфраренальной обструкции — геморрагического цистита (осложнение химиотерапии). Среди причин ренальной ОПП в первую неделю после ТГСК необходимо исключать синдром лизиса опухолевых клеток, развивающийся на фоне массивного разрушения клеток опухоли химио- и/или лучевой терапией и характеризуемый образованием малорастворимых преципитатов в канальцах почки. Важную роль играет токсичность медикаментов (аминогликозиды, ацикловир и др.).

В третьем периоде (14–90 дней) на первый план в генезе преренальной ОПП выходит нефротоксичность циклоспорина. С другой стороны, развитию преренальной ОПП может способствовать сопровождающееся гиповолемией поражение желудочно-кишечного тракта при оРТПХ. Постренальное ОПП не характерно для данного периода. Учитывая патогенетические особенности оРТПХ, можно предполагать наличие и гломерулярного поражения (ренальное ОПП), однако данных по этой проблеме недостаточно. Распространенной причиной ренальной ОПП в этом периоде является ТМА, ассоциированная с ТГСК, в основе которой лежит повреждение эндотелия с высвобождением больших количеств фактора Виллебрандта, превышающих возможность их адекватной деградации.

В отдаленный послетрансплантационный период (90–180 дней) основным фактором, способствующим формированию преренальной ОПП, также является нефротоксичность циклоспорина. Постренальное ОПП не характерно для этого периода. Ренальные причины ассоциированы с ТМА и в большей степени — с иммунным поражением клубочков на фоне хронической РТПХ.

Прогноз. В целом ОПП следует рассматривать в качестве клинического предиктора ближайшей и отдаленной летальности при ТГСК, поскольку существует зависимость между тяжестью течения ОПП и смертностью. В одном из исследований было показано, что уровень смерности у пациентов со снижением функции почек на 50% выше, чем у пациентов без ОПП вне зависимости от типа выполненной трансплантации (Parikh C.R. et al., 2002). Другие авторы установили, что развитие

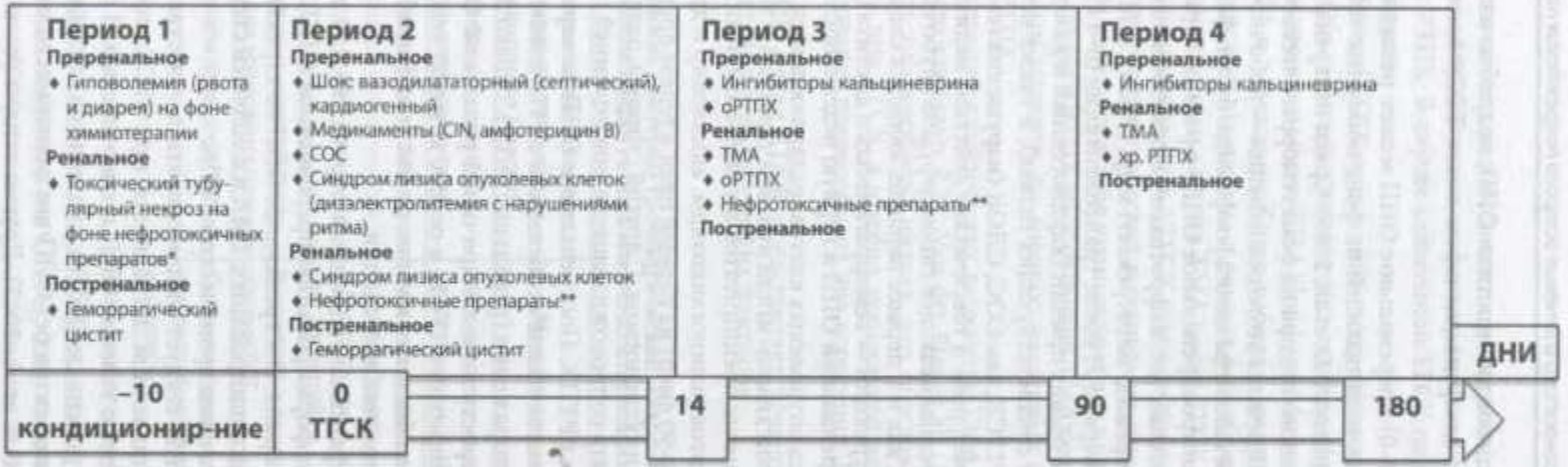


Рис. 6.5. Дифференциальная диагностика причин ОПП после ТГСК в различные периоды после ТГСК: –10–0 — период кондиционирования за 10 дней до осуществления ТГСК; 14–90–180 — дни после ТГСК; * — изофосфамид, метотрексат и др.; ** — антибиотики, ацикловир и др. (см. также список сокращений).

ОПП в течение первых 100 дней после ТГСК ассоциировалось с увеличением общей смертности до 25,5% в последующем периоде наблюдения (Lopes J.A. et al., 2008). По данным литературы, у пациентов с немиелоаблативной ТГСК при наличии ОПП годовая смертность составила 42–47% в сравнении с 26–28,5% у пациентов без ОПП (Parikh C.R. et al., 2004; Pinana J.L. et al., 2009). При наблюдении пациентов с ОПП, которое развилось в первые 100 дней после немиелоаблативной ТГСК, было обнаружено увеличение общей смертности до 57% (Parikh C.R. et al., 2008). Стоит отметить, что увеличение летальности при ОПП не связано только лишь с нарушением функции почек. Так, ОПП может способствовать развитию дисфункции других систем и органов (см. гл. 3). Наконец, ОПП в первые 100 дней после немиелоаблативной ТГСК связано с последующим формированием ХБП в течение 6 мес.

В свою очередь ХБП довольно распространена как после миелоаблативной, так и после немиелоаблативной ТГСК, частота ее регистрации варьирует от 3,6% до 89% (Ellis M.J. et al., 2008). Хорошо известно, что ХБП также ассоциирована с увеличением общей смертности в силу возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо отметить, что помимо ОПП в контексте ТГСК выделяют еще ряд факторов риска развития ХБП, включающих в себя пол, возраст, тип трансплантации (миелоаблативная vs немиелоаблативная), тотальное облучение тела, острая или хроническая РТПХ, синдром обструкции синусоидов печени, посттрансплантационная терапия нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин В), посттрансплантационная артериальная гипертензия, исходное снижение функции почек, долговременная терапия циклоспорином и ТТП.

Увеличение заболеваемости ХБП не только негативно сказывается на выживаемости больных, но и приводит к увеличению затрат на лечение.

Литература

1. *Смирнов А.В.* Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием // Нефрология. — 2010. — Т. 14. — № 4. — С. 9–22.
2. *Branch R.A.* Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation // Arch. Intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 2389.
3. *Cairo M.S., Coiffier B.* Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus // Br. J. Haematol. — 2010. — Vol. 149. — P. 578.
4. *Carreras E.* Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation // Eu. J. Haematol. — 2000. — Vol. 64. — P. 281–291.
5. *Chao N.J.* Clinical manifestations, diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease. — UptoDate, 2013.
6. *Deeg H.J., Henslee-Downey P.J.* Management of acute graft-versus-host disease // Bone Marrow Transplant. — 1990. — Vol. 6. — № 1. — P. 1–8.
7. *Copelan E.A.* Hematopoietic stem cell transplantation // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1813–1826.
8. *Ellis M.J., Parikh C.R.* Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review // Am. J. Transplant. — 2008. — Vol. 8. — P. 2378–2390.
9. *Fyfe J.A., Keller P.M.* Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine // J. Biol. Chem. — 1978. — Vol. 255. — P. 8721–8727.

10. *Gale R.P., Horowitz M.M.* Identical-twin bone marrow transplants for leukemia // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 646–652.
11. *George J.N., Vesely S.K.* The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS // Semin. Hematol. — 2004. — Vol. 41. — P. 60–67.
12. *Gerkens J.F., Branch R.A.* The influence of sodium status and furosemide on canine acute amphotericin B nephrotoxicity // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1980. — Vol. 214. — P. 306–311.
13. *Gnann J.W. Jr., Barton N.H.* Acyclovir: Mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications // Pharmacotherapy. — 1983. — Vol. 3. — P. 275–283.
14. *Gordon B.G., Haire W.D.* Protein C deficiency following hematopoietic stem cell transplantation: optimization of intavenous vitamin K dose // Bone Marrow Transplant. — 1993. — Vol. 12. — P. 73–76.
15. *Gruss E., Bernis C.* Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome // Am. J. Nephrol. — 1995. — Vol. 15. — P. 473–479.
16. *Guiness P., Alexa K.* Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of acyclovir aldehyde metabolite // Transl. Res. — 2011. — Vol. 158. — № 5. — P. 290–301.
17. *Hahn T., Rondeau C.* Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients // Bone Marrow Transplant. — 2003. — Vol. 32. — P. 405–410.
18. *Heidemann H.T., Gerkens J.F.* Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75. — P. 476.
19. *Helal I., Byzun A.* Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2011. — Vol. 22. — № 3. — P. 437–443.
20. *Hingorani S.R., Guthrie K.* Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 272–277.
21. *Ho V.T., Cutler C.* Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transpantation // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2005. — Vol. 11. — P. 571–575.
22. *Holler E., Kolb H.J.* Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation // Blood. — 1989. — Vol. 73. — P. 2018–2024.
23. *Howard S.C., Deborah P.* The tumor lysis syndrome // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — № 19. — P. 1844–1854.
24. *Humphreys B.D., Soiffer R.J.* Renal failure associated with cancer and its treatment: an update // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 151–161.
25. *Humphreys B.D.* Renal complication of hematopoietic stem cell transplantation // Nephrology Rounds. — 2006. — Vol. 4. — Issue 6.
26. *Jacobs P., Miller J.L.* Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukemia // S. Afr. Med. J. — 1979. — Vol. 55. — P. 5–10.
27. *Jankauskiene A., Druskis V.* Cyclosporine nephrotoxicity: associated allograft dysfunction at low through concentration // Clin. Nephrol. — 2001. — Vol. 56. — № 6. — P. 27–29.
28. *Juliano R.L., Grant C.W.* Mechanism of the selective toxicity of amphotericin B incorporated into liposomes // Mol. Phatmacol. — 1987. — Vol. 31. — P. 1–11.

29. *Kanda Y., Rie H.* Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor // Am. J. Hematol. — 2006. — Vol. 81. — P. 838–844.
30. *Karabinis A., Hill C.* Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study // J. Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26. — P. 429–432.
31. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. — 2012. — Vol. 2. — P. 61–65.
32. *Laniado-Laborın R., Cabrales-Vargas M.N.* Amphotericin B: side effects and toxicity // Rev. Iberoam. Micol. — 2009. — Vol. 26. — № 4. — P. 223–227.
33. *Larson R.A., Ching-Hon P.* Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. — UpToDate, 2013.
34. *Leather H.L., Wingard J.R.* Bacterial infections // In: Thomas Hematopoietic Cell Transplant. — 4th ed. — Malden: Wiley-Blackwell, 2009. — P. 1325–1345.
35. *Lee S.J., Klein J.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation // Blood. — 2007. — Vol. 110. — № 13. — P. 4576–4583.
36. *Lopes J.A., Goncalves S.* Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival // Bone Marrow Transplant. — 2008. — Vol. 42. — P. 619–626.
37. *Lopes J.A., Jorge S.* Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome // Bone Marrow Transplant. — 2011. — Vol. 46. — P. 1399–1408.
38. *Lopez-Novoa J.M., Quiros Y.* New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view // Kidney Int. — 2011. — Vol. 79. — P. 33–45.
39. *Ohnishi A., Ohnishi T.* Sodium status influences chronic Amphotericin B nephrotoxicity in rats // Antimicrob. Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33. — P. 1222–1227.
40. *Oliveira J.F.P., Silva C.A.* Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units // Antimicrob. Agents Chemother. — 2009. — P. 2887–2891.
41. *Pallera A.M., Schwartzberg L.S.* Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant // J. Support. Oncol. — 2004. — Vol. 2. — P. 223–247.
42. *Parikh C.R., Schrier R.W.* Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — Vol. 45. — P. 502–509.
43. *Parikh C.R., McSweeney P.A.* Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62. — P. 566–573.
44. *Parikh C.R., Sandmaier B.M.* Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1868–1876.
45. *Parikh C.R., Coca S.G.* Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — P. 430–435.
46. *Parikh C.R., Yarlagadda S.G.* Impact of acute kidney injury on long-term mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2008. — Vol. 14. — P. 309–315.
47. *Parikh C.R., McSweeney P.* Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 1999–2005.
48. *Passweg J.R., Baldomero H.* The EBMT activity survey: 1990-2010 // Bone Marrow Transplant. — 2012. — Vol. 47. — № 7. — P. 906–923.

49. *Perazella M.A.* Crystal-induced acute renal failure // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 459–465.
50. *Pichler R.H., Franceschini N.* Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin // J. Am. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 6. — P. 1186–1196.
51. *Pinana J.L., Valcarcel D.* Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience // Blood Marrow Transplant. — 2009. — Vol. 15. — P. 21–29.
52. *Powles R.L., Clink H.M.* Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation // Lancet. — 1980. — Vol. 16. — P. 327–329.
53. *Ruutu T., Niederwieser D.* A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) // Bone Marrow Transplantation. — 1997. — Vol. 19. — P. 759–764.
54. *Ruutu T., Barosi G.* Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international Working group // Haematologica. — 2007. — Vol. 92. — P. 95–100.
55. *Sable C.A., Donowitz G.R.* Infection in bone marrow transplant recipients // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18. — P. 273–281.
56. *Shakil S., Khan R.* Aminoglycosides versus bacteria — a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground // J. Biomedical Science. — 2008. — Vol. 15. — P. 5–14.
57. *Shaw K.T., Ho A.M.* Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 92. — P. 11205–11209.
58. *Shihab F.S., Bennett W.M.* Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — P. 660–673.
59. *Singh N., McNeely J.* Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation // AJKD. — 2013. — Vol. 61. — Issue 5. — P. 809–821.
60. *Stewart B.L., Storer B.* Duration of immunosupressive treatment for chronic graft-versus-host-disease // Blood. — 2004. — Vol. 104. — P. 3501–3506.
61. *Tabbara I.A., Ingram R.M.* Nonmyeloablative therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Experimental Hematology. — 2003. — Vol. 31. — P. 559–566.
62. *Van der Plas R.M., Schiphorst M.E.* Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura // Blood. — 1999. — Vol. 93. — P. 3798–3802.
63. *Verburgh C.A., Vermeij C.G.* Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation: Case report and review of the literature // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 1332–1337
64. *Weiden P.L., Flournoy N.* Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts // N. Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 300. — P. 1068–1073.
65. *Weiden P.L., Sullivan K.M.* Antileukemic effect of chronic graft- versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 1529–1533.
66. *Weiss A.S., Sandmaier B.M.* Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation // Am. J. Transplant. — 2006. — Vol. 6. — P. 89–94.

67. *Wingard J.R., Beals S.U.* Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients // Bone Marrow Transplant. — 1987. — Vol. 2. — P. 175–181.
68. *Wingard J.R., Kubilis P.* Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis // Clinical Infectious Disease. — 1999. — Vol. 29. — P. 1402–1407.
69. *Zager R.A., O'Quigley J.* Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients // Am. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 13. — P. 210–216.
70. *Zager R.A.* Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46. — P. 1443–1458.
71. *Zeigler Z.R., Rosenfeld C.S.* Plasma von Willebrand Factor Antigen (vWF:AG) and thrombomodulin (TM) levels in Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura / Hemolitic Uremic Syndromes (TTP/HUS) and bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM) // Am. J. Hematol. — 1996. — Vol. 53. — P. 213–220.
72. *Zhong Z., Arteel G.E.* Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. 595–604
73. *Zhong Z., Connor H.D.* Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney // Mol. Pharmacol. — 1999. — Vol. 56. — P. 455–463.

ПРИЛОЖЕНИЕ

О.В. Галкина, И.Г. Каюков

I. Правила получения образцов биологического материала для клинико-лабораторных исследований, имеющих значение в диагностике острого повреждения почек

Правила получения образцов венозной крови для различных видов исследований

1. Для большинства биохимических исследований (для получения сыворотки крови) проба крови забирается в контейнер, не содержащий антикоагулянтов и любых других добавок.
2. Проба крови для микробиологических исследований обязательно забирается в стерильный контейнер.
3. Для проведения коагулологических исследований проба крови забирается в контейнер с цитратом.
4. Проба крови в контейнер, содержащий ЭДТА, берется для гематологических, генетических и иммунологических исследований.
5. Проба крови в контейнер, содержащий соли гепарина, обычно берется для иммунологических и ряда других исследований.

Примечание. Соблюдение этих правил позволяет избежать риска образования микросгустков в контейнерах, содержащих антикоагулянты, и снизить негативное влияние химических составляющих на результаты проводимых лабораторных исследований.

Правила количественного сбора мочи за определенный интервал времени

1. В точно определенный момент времени пациент освобождает мочевой пузырь.
2. Устанавливается длительность периода, за который производится сбор мочи, например, 2, 4, 24 ч и др.
3. Моча, полученная за весь период сбора, независимо от числа мочеиспусканий, собирается в контейнер.
4. Независимо от числа предыдущих мочеиспусканий последняя порция мочи должна собираться в контейнер в момент времени, точно соответствующий окончанию длительности периода сбора мочи.

Примечание. Количественный сбор мочи необходим для установления ряда параметров функционального состояния почек — например, клиренса креатинина или клиренсов других веществ. В практике функциональной нефрологии обычно используется получение мочи за сутки. Но при ведении пациентов с ОПП столь длительный период сбора мочи зачастую оказывается неприемлемым. Поэтому в такой ситуации допустимо сокращать длительность сбора мочи. Также при ОПП очень часто возникает необходимость в постоянном мочевом катетере. При количественном сборе мочи с помощью катетера следует очень четко фиксировать продолжительность ее получения.

Особенности подготовки пациента и проведение исследования на альбуминурию («микроальбуминурию»)

1. Проводится получение пробы из средней порции мочи (СПМ) при утреннем мочеиспускании (аналогично получению биоматериала для общего анализа мочи).
2. За день до сбора мочи исключить высокобелковую диету.
3. Накануне исследования запрещены тяжелые физические нагрузки.
4. Накануне и в день сдачи мочи не применять мочегонные препараты.
5. Не проводить исследование на фоне инфекции мочеполовой системы.
6. Не проводить исследование на фоне лихорадки, любого ОРЗ.
7. Доказательством наличия «микроальбуминурии» является выявление необходимого уровня альбумина в моче как минимум в двух из трех проб мочи, полученных с интервалом 2–3 недели.

Примечание. По этим правилам проводится и сбор мочи для определения многих биомаркеров ОПП (NGAL и др.).

Правила выполнения комплексного функционального обследования почек (КФО; НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)

«Комплексное функциональное обследование почек» (КФО) — программа клинико-физиологической оценки деятельности почек, разработанная и применяемая в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

1. По возможности за 2–3 дня до выполнения КФО должны быть отменены лекарственные препараты (прежде всего диуретики), способные повлиять на результаты исследования (если они не назначены по жизненным показаниям); исключаются тяжелые физические нагрузки.
2. Сбор мочи для КФО производится строго в течение 24 ч.
3. Накануне пациент получает контейнер для сбора мочи.
4. На следующее утро точно в 7:00 освобождается мочевой пузырь в унитаз. Если пациент мочился ранее 7:00 — например, в 6:30 или в 5:00 (или в другое время), — все равно выпустить остатки мочи в унитаз, даже если никаких позывов к мочеиспусканию нет.
5. С этого момента (7:00) вся моча собирается в контейнер, в который производятся все мочеиспускания на протяжении следующих суток. Женщинам удобнее собирать каждую порцию мочи сначала в небольшой контейнер, а затем переливать мочу в большой контейнер.
6. Последнее мочеиспускание в контейнер для сбора мочи должно быть произведено в 7:00 на следующее утро. Если пациент мочился ранее 7:00 — например, в 6:30 или в 5:00 (или в другое время), — все равно следует выпустить остаток мочи в контейнер, даже если никаких позывов к мочеиспусканию нет.
7. Следует не забыть выпустить мочу в контейнер перед дефекацией.
8. В период сбора мочи необходимо соблюдать привычный или рекомендованный (желательно ограничить прием жирной пищи) режим питания. В стационаре следует придерживаться диеты (стола), назначенного лечащим врачом. Не проводятся массаж, велоэргометрия, исключается прием алкоголя. Последний прием пищи — не позднее 19:00 накануне получения образца венозной крови.
9. Взятие образца венозной крови осуществляется в 9:00–9:30. Кровь берется строго натощак. Пациент должен находиться в состоянии покоя (сидя, лежа) не менее 5 мин до взятия пробы крови.
10. Перед сбором мочи на КФО необходимо взвеситься на медицинских весах, определив массу тела (можно в легкой одежде без обуви) с точностью до 100 г и измерить рост (в см).
11. Женщинам нельзя собирать мочу для КФО во время месячных и даже за сутки перед их началом. У мужчин необходимо уточнить возможность наличия доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы.
12. Не следует собирать мочу на КФО при диарее. Нельзя совмещать сбор мочи на КФО с другими исследованиями, связанными со сбором мочи. Например, *противопоказано в одно время собирать мочу для КФО и общего анализа мочи или бактериологического анализа мочи («посев мочи»). Не следует также совмещать КФО с рентгеноконтрастными исследованиями (экскреторная урография), исследованиями спермограммы.*

Примечание. Для оценки функционального состояния почек у пациентов с ОПП КФО используется нечасто, прежде всего потому, что требуется длительный период сбора мочи (сутки). Однако у больных с относительной стабильностью состояния данные КФО могут оказаться исключительно полезными.

II. Перерасчет концентраций биохимических показателей, имеющих значение в диагностике острого повреждения почек в различные единицы измерения

Пересчет концентраций различных биохимических показателей

Определяемый показатель	Исходные единицы измерения	Перерасчетный коэффициент	Конечные (получаемые) единицы измерения
Альбумин	г/дл	× 10	г/л
Общий белок	г/дл	× 10	г/л
Билирубин	мг/дл	× 17,7	мкмоль/л
Глюкоза	мг/дл	× 0,0555	ммоль/л
Железо	мкг/дл	× 0,179	мкмоль/л
Калий	мг/дл	× 0,256	ммоль/л
Кальций	мг/дл	× 0,250	ммоль/л
Креатинин	мг/дл	× 88,4	мкмоль/л
Магний	мг/дл	× 0,411	ммоль/л
Мочевая кислота	мг/дл	× 59,5	ммоль/л
Мочевина	мг/дл	× 0,167*(0,357)	ммоль/л
Натрий	мг/дл	× 0,435	ммоль/л
Триглицериды	мг/дл	× 0,0114	ммоль/л
Фосфор неорганический	мг/дл	× 0,3229	ммоль/л
Хлориды	мг/дл	× 0,282	ммоль/л
Холестерин	мг/дл	× 0,0258	ммоль/л

Примечание: * — коэффициент 0,357 применяется, если исходно измерялся азот мочевины и его концентрация выражена в мг/дл.

Пересчет концентраций креатинина

1. Креатинин, мг/дл × 0,0884 = креатинин, ммоль/л
2. Креатинин, ммоль/л × 1000 = креатинин, мкмоль/л
3. Креатинин, ммоль/л × 11,3 = креатинин, мг/дл
4. Креатинин, мкмоль/л × 0,0113 = креатинин, мг/дл
5. Креатинин, мг/дл × 10 = креатинин, мг/л
6. Креатинин, мг/л : 1000 = креатинин, г/л
7. Креатинин, мкмоль/л × 0,001 = креатинин, ммоль/л

Взаимоотношения между концентрацией мочевины и азота мочевины (BUN)

Концентрация в сыворотке крови у практически здоровых лиц:
мочевина: 2,5–8,3 ммоль/л (15–50 мг/дл)
BUN: 7–18 мг/дл

1 мг мочевины соответствует 0,467 мг азота мочевины сыворотки крови (BUN). Молекулярная масса (ММ) азота — 14 г/моль, ММ мочевины — 60 г/моль, так как в одной молекуле мочевины два атома азота, следовательно:

ММ азота мочевины 14 × 21 = 28.

Молекула азота состоит из двух атомов азота (N_2), на 1 молекулу мочевины приходится 2 атома азота, поэтому если единицы измерения мочевины ммоль/л, то

мочевина (ммоль/л) = BUN (ммоль/л).

Если единицы измерения мг/дл, то коэффициент пересчета значений мочевины в азот мочевины:

мочевина (мг/дл)/2,14 = BUN (мг/дл).

Для перевода концентрации азота мочевины (мг/дл) в концентрацию мочевины (мг/дл) необходимо концентрацию азота мочевины умножить на 2,14. ММ азота 28, следовательно:

ммоль/л азота мочевины × 2,801 = мг/дл азота мочевины;
ммоль/л азота мочевины × 0,02801 = г/л азота мочевины.

Расчет отношения BUN / креатинин

1. Мочевина, ммоль/л × 2,8 = BUN, мг/дл
2. Креатинин, ммоль/л × 1000 = креатинин, мкмоль/л
3. Креатинин, мкмоль/л : 88,4 = креатинин, мг/дл
4. BUN, мг/дл/креатинин, мг/дл (референсный интервал: 10/1 – 15/1)

III. Оценка величины скорости клубочковой фильтрации

Клиренс креатинина

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}},$$

где C_{Cr} — клиренс креатинина; V — объем мочи (диурез), мл/мин; U_{Cr} – концентрация креатинина в моче, P_{Cr} — концентрация креатинина в сыворотке (плазме) крови.

Примечание. Концентрации креатинина в сыворотке крови и моче могут выражаться в любых, но обязательно одних и тех же единицах (ммоль/л, мкмоль/л, мг/дл и т.д.). Минутный объем мочи (V, мл/мин) рассчитывается при сборе мочи за определенный интервал времени, обычно 24 ч. Но в практике оценки функционального состояния почек у пациентов с ОПП часто приходится прибегать к сбору мочи за более короткий интервал времени — например, за 4 ч или даже 2 ч. В последних случаях целесообразно получение мочи с помощью катетера, особенно при наличии олигурии, для предотвращения ошибки, вносимой объемом остаточной мочи. Расчет минутного объема мочи:

$$V = \frac{D}{t},$$

где D — объем мочи, собранной за определенный интервал времени, мл; t — длительность периода сбора мочи, мин (в сутках 1440 мин).

Желательно (при расчете клиренса креатинина, исходя из суточного объема мочи — обязательно) также приведение величины клиренса креатинина к «стандартной» площади поверхности тела:

$$C_{Cr}/1{,}73\ м^2 = \frac{U_{Cr} \times V \times 1{,}73}{P_{Cr} \times St},$$

где $C_{Cr}/1{,}73\ м^2$ — клиренс креатинина, корригированный на «стандартную» площадь поверхности тела; 1,73 — «стандартная» площадь поверхности тела, $м^2$; St — площадь поверхности тела конкретного индивидуума, $м^2$.

Площадь поверхности тела конкретного индивидуума может быть установлена, исходя из массы тела (МТ, кг) и роста (РТ, см) по любой из трех формул, приведенных ниже:

$$St, м^2 = 0{,}007184 \times МТ^{0{,}425} \times РТ^{0{,}725},$$

или:

$$St, м^2 = 0{,}0235 \times МТ^{0{,}51456} \times РТ^{0{,}42246},$$

или:

$$St, м^2 = 0{,}02 \times МТ^{0{,}54} \times РТ^{0{,}40}.$$

По формуле $C_x = \frac{U_x \times V}{P_x}$ можно рассчитывать и величины клиренсов других веществ (мочевины, натрия, калия и др.): C_x — клиренс вещества, U_x — концентрация вещества в моче, P_x — концентрация вещества в сыворотке (плазме) крови.

«Расчетные» способы оценки скорости клубочковой фильтрации

Общепринятым в настоящее время «расчетными» способами скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) являются уравнения Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), позволяющие установить значения СКФ на основе величин концентрации креатинина или комбинированного измерения концентраций креатинина и цистатина С в сыворотке крови, а также сведений о расовой принадлежности, поле и возрасте пациента.

Уравнения CKD-EPI для расчета СКФ на основе концентрации креатинина в сыворотке крови

Раса	Пол	Концентрация* креатинина в сыворотки крови, мг/дл	Формула
Чернокожие	Женский	≤ 0,7	$167 \times (0{,}993)^{Возраст} \times (Креатинин/0{,}7)^{-0{,}329}$
Чернокожие	Женский	> 0,7	$167 \times (0{,}993)^{Возраст} \times (Креатинин/0{,}7)^{-1{,}210}$
Чернокожие	Мужской	≤ 0,9	$164 \times (0{,}993)^{Возраст} \times (Креатинин/0{,}9)^{-0{,}412}$
Чернокожие	Мужской	> 0,9	$164 \times (0{,}993)^{Возраст} \times (Креатинин/0{,}9)^{-1{,}210}$

Продолжение ⇩

Окончание

Раса	Пол	Концентрация* креатинина в сыворотки крови, мг/дл	Формула
Азиаты	Женский	≤ 0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Женский	> 0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Мужской	≤ 0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	> 0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤ 0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	> 0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤ 0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	> 0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Белые и остальные	Женский	≤ 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	> 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Мужской	≤ 0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	> 0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$

* Концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл = концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л × 0,0113.

Уравнения CKD-EPI для на основе концентраций креатинина и цистатина С в сыворотке крови

Пол	Концентрация* креатинина в сыворотке крови, мг/дл	Концентрация цистатина С в сыворотке крови, мг/л	Формула
Женский	≤ 0,7	≤ 0,8	$130 \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
		> 0,8	$130 \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,248} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
Женский	> 0,7	≤ 0,8	$130 \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
		> 0,8	$130 \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,601} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
Мужской	≤ 0,9	≤ 0,8	$135 \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,207} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
		> 0,8	$135 \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,207} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
Мужской	> 0,9	≤ 0,8	$135 \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,601} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]
		> 0,8	$135 \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,601} \times (\text{Цис}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [× 1,08 у чернокожих]

* Концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл = концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л × 0,0113.

Примечания. «Расчетные» методы оценки скорости клубочковой фильтрации не применимы в период развития и разрешения ОПП, но могут оказаться полезными для оценки функции почек после ее стабилизации. Формулы CKD-EPI также нельзя использовать у детей до 18 лет, пациентов с нестандартными размерами тела (например, ампутация конечностей), выраженным истощением и ожирением (ИМТ < 15 и > 40 кг/м^2), заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегиями и квадриплегиями, вегетарианцев. Для оценки функционального состояния почек перед назначением нефротоксичных лекарственных средств и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии определение рСКФ необходимо дополнить установлением клиренса креатинина. Для определения рСКФ удобно пользоваться интернет-ресурсами, например, сайтом Национального Почечного Фонда США https://www.kidney.org/.../gfr_calculator.

IV. Расчетные показатели, имеющие значение в диагностике и лечении ОПП

Фракционная экскреция (экскретируемая фракция) натрия ($ФЭ_{Na}$)

$$ФЭ_{Na} = \frac{U_{Na} \times V}{[P_{Na} \times (U_{Cr} \times V/P_{Cr})]} \times 100 = \frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100\%,$$

где U_{Na} — концентрация натрия в моче; V — объем мочи (диурез); P_{Na} — концентрация натрия в сыворотке (плазме) крови; U_{cr} — концентрация натрия в моче.

Примечание. Расчет фракционной экскреции натрия не требует количественного измерения диуреза. Концентрации натрия или креатинина могут определяться в любых, но одинаковых размерностях (ммоль/л, мкмоль/л, мг/дл и т.д.). По этой же формуле можно рассчитывать экскретируемые фракции других веществ (калия, мочевины, фосфора и т.д.).

Корригированная концентрация кальция в сыворотке крови (корригированный кальций)

Корригированный кальций, ммоль/л = {Ca × 4 + 0,8 × [(40 – Альб) / 10]} / 4,

где Ca — концентрация общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л; Альб — концентрация альбумина в сыворотке крови, г/л.

Примечание. Корригированный кальций используется при отсутствии технической возможности определить уровень ионизированного кальция. Особенно важное значение корригированные величины концентрации общего кальция в сыворотке крови имеют при гипоальбуминемии, например, нефротическом синдроме.

Анионный интервал (анионная разница) плазмы (АИ)

$$АИ = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-],$$

где $[Na^+]$, $[Cl^-]$, $[HCO_3^-]$ — концентрации натрия, хлора и бикарбоната в сыворотке (плазме) крови, ммоль/л; референсный интервал: 10–12 ммоль/л.

Примечание. Некоторые авторы предлагают при расчете анионного интервала учитывать плазменную концентрацию калия, в этом случае формула принимает вид:

$$АИ = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-],$$

где $[K^+]$ — концентрация калия в сыворотке (плазме) крови. Референсные значения анионного интервала, рассчитанного по этой формуле составляют 12–20 ммоль/л.

В более общей и точной на сегодняшний день форме уравнение электронейтральности следовало бы записать в следующем виде (Kraut J.A., Madias W.E., 2007):

$$Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+} + Протеин^+ = Cl^- + HCO_3^- + Протеин^{6-} + \\ + HPO_4^{2-}/HPO_4^- + SO_4^{2-} + OA^-,$$

где OA^- — органические анионы.

Однако и в наши дни в практической деятельности анионный интервал рассчитывается по формуле: $АИ = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$.

Строгая ионная разность (apparent strong ion difference; СИР)

$$рСИР = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [лактат],$$

где рСИР — расчетная строгая ионная разность (apparent strong ion difference), $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Mg^{2+}]$, $[Ca^{2+}]$, $[Cl^-]$, [лактат] — концентрации натрия, магния, кальция, хлора, лактата в сыворотке (плазме) крови, ммоль/л.

Действительная строгая ионная разность (effective strong ion difference) с учетом $PaCO_2$, альбумина, фосфатов и др.

$$дСИР = 1000 \times 2{,}46 \times 10^{-11} \times pCO_2 / (10^{-pH}) + [альб.] \times (0{,}12 \times pH - 0{,}631) + \\ + [Фосф.] \times (0{,}309 \times pH - 0{,}469),$$

где дСИР — действительная строгая ионная разность; pCO_2, мм рт. ст.; [альб.] — концентрация альбумина в сыворотке крови, г/л; [Фосф.] — концентрация неорганического фосфора в сыворотке (плазме) крови, ммоль/л.

Разница между расчетной и действительной строгой ионной разностью получила название строгого ионного интервала (strong ion gap):

$$СИИ = рСИР - дСИР,$$

где СИИ — строгий ионный интервал.

Сравнение расчетного значения $PaCO_2$ с действительным (измеренным)

$$pPaCO_2 = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2,$$

где $pPaCO_2$ — расчетное $paCO_2$.

Шоковый индекс

$$Шоковый\ индекс = \frac{ЧСС}{сист.\ АД}$$

Примечание. Референсные значения шокового индекса: 0,5–0,7.

Индекс MELD (Model for End-stage Liver Disease)

$$\text{MELD, баллы} = 9{,}57 \times \ln \text{креатинин (мг/дл)} + 3{,}78 \times \ln \text{билирубин (мг/дл)} + 11{,}2 \times \ln \text{МНО} + 6{,}4,$$

где МНО — международное нормализованное отношение. Для перерасчета концентрацию креатинина сыворотки в мкмоль/л нужно разделить на коэффициент 88,4, концентрацию билирубина в мкмоль/л разделить на 17,1.

Примечание. Индекс MELD и шкала MELD предназначены для прогнозирования развития осложнений при заболеваниях печени, в том числе ОПП. Максимальный индекс, который может быть рассчитан по формуле — 40 баллов. Все случаи, когда результат превосходит 40 баллов, расцениваются как 40 баллов. При уровне любого из показателей меньше 1, ему присваивается значение 1. В случае если в течение последних семи дней пациенту потребовалось лечение методом гемодиализа, уровень креатинина принимается за 4 мг/дл.

Кажущаяся сложность формулы, применяемой при расчете баллов по шкале MELD, нивелируется доступностью интернет-калькуляторов.

Клиническое значение шкалы MELD

Индекс MELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Расчет необходимого объема 5% раствора глюкозы при коррекции гипертонической гиповолемии

$$\text{Объем раствора (л)} = \{[\text{Na (ммоль/л)} - 142 \text{ (ммоль/л)}] / 142 \text{ (ммоль/л)}\} \times \text{МТ (кг)} \times 0{,}2,$$

где МТ — масса тела.

Коррекция изотонической гиповолемии

$$\text{Дефицит жидкости, л} = [1 - (0{,}4/\text{Ht}_{\text{факт}})] \times \text{МТ, кг} \times 0{,}2,$$

где $\text{Ht}_{\text{факт}}$ — фактическое значение гематокрита, МТ — масса тела.

Коррекция гипотонической гиповолемии

$$\text{Дефицит натрия, моль} = (142 - \text{Na}_{\text{факт}}) \times \text{МТ, кг} \times 0{,}2,$$

$$\text{Дефицит жидкости, л} = [1 - (142/\text{Na}_{\text{факт}})] \times \text{МТ, кг} \times 0{,}6,$$

где $\text{Na}_{\text{факт}}$ — фактическая концентрация натрия в сыворотке крови, ммоль/л.

Расчет дозы 4% раствора гидрокарбоната натрия при коррекции метаболического ацидоза

Объем, мл = (дефицит оснований, ммоль/л × МТ, кг)/2.

Объем инфузии раствора Рингер–Локка (формула Паркланда) при лечении ожогов

Объем жидкости, мл = 4 мл/кг массы тела × площадь ожога, %.

Примечание. Формула применяется в начальной фазе терапии ожогов. В зависимости от площади ожогов необходимый объем жидкости составляет от 3–4 до 10–14 л/сут. Не следует превышать общий объем жидкости из расчета 110–120 мл на 1 кг массы тела у взрослых. Половина объема жидкости, рассчитанного по этой формуле, вводится в первые 8 ч, другая половина — в последующие 16 ч после получения ожога. В течение первых суток не рекомендуется использовать коллоиды из-за риска развития ОПП на фоне относительной или абсолютной гиповолемии.

Объем инфузии 5% раствора альбумина при лечении ожогов

Альбумин, мл = 0,3 – 1 мл/кг × площадь ожога, %.

Объем инфузионной терапии при продолжающемся лечении ожогов

Объем инфузии = 1500 мл/м² поверхности тела + [(25 + площадь ожога, %) мл/м² Sт], где Sт — площадь поверхности тела.

Объем вводимого рентгеновского контраста в зависимости от состояния функции почек

Объем контраста, мл = 5 × [МТ, кг /*Scr*, мкмоль/л /88,4].

V. Референсные интервалы ряда лабораторных показателей, имеющих значение в диагностике острого повреждения почек

Референсные значения ряда биохимических показателей сыворотки

Показатель	Мужчины	Женщины
Мочевина	2,5–7,3 ммоль/л	
Креатинин	0,053–0,115 ммоль/л	0,053–0,097 ммоль/л
Общий белок	65–85 г/л	
Альбумин	35–50 г/л	
Мочевая кислота	155–428 ммоль/л	

Показатель	Мужчины	Женщины
Кальций общий	2,10–2,55 ммоль/л	
Глюкоза	3,9–6,1 ммоль/л	
Билирубин общ.	3,4–20,5 мкмоль/л	
Билирубин прямой	< 3,45 мкмоль/л	
Натрий	135–148 ммоль/л	
Калий	3,5–5,1 ммоль/л	
Фосфор	0,83–1,48 ммоль/л	
Хлор	101–111 ммоль/л	
ОЖСС	46,7–85,6 мкмоль/л	
Железо	8,1–32,6 мкмоль/л	5,0–30,4 мкмоль/л
Ферритин	23,9–336 мг/л	11–307 мг/л
Аланинаминотрансфераза	10–40 ЕД/л	
Аспартатаминотрансфераза	10–42 ЕД/л	
ГГТП	7–64 ЕД/л	
Щелочная фосфатаза	32,0–92,0 ЕД/л	

Примечание. ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

Референсные интервалы и ожидаемые значения параметров КФО

Показатели	Концентрации		Суточная экскреция, ммоль/сут	Концентрационный индекс	Клиренс, мл/мин	ФЭ, %	Показатели	Значения
	В сыворотке, ммоль/л	В моче, ммоль/л					Диурез, л	0,8–2,0
Cr М Ж	 0,053–0,115 0,053–0,097	9–20	5,3–15,9	40–300	90–130	—	V, мл/мин	0,8–1,5
Ur	2,5–7,3	160–580	250–540	25–160	12,5–50	12,5 –50	S$_т$, м^2	1,73
K	3,5–5,1	20–70	25–125	4,0–20,0	5,0–15,0	4–19	RF$_{H_2O}$, %	98–99,5
Na	135–145	40–220	60–200	0,5–1,0	0,5–1,0	0,4–1,25	СП, г/сут	< 0,1
Ca общ.	2,2–2,6	2,5–6,0	2,5–6,0	1,0–3,0	1,0–2,0	1,25–2,5	NH$_4$, ммоль/л	20–40
Cl	101–111	50–230	100–250	0,5–1,5	0,7–1,4	0,6–1,75	NH$_4$ × D ммоль/сут	40–80
P	0,83–1,48	15–35	12–42	12–15	10–20	> 20	ТК, ммоль/л	10–30
							ТК × D, ммоль/сут	30–60
							UH × D, ммоль/сут	30–140
							pH мочи	5,5–6,8

Примечание. RF$_{H_2O}$, % — реабсорбируемая фракция воды; СП — суточная протеинурия; NH$_4$, ммоль/л — концентрация аммония в моче; NH$_4$ × D, ммоль/сут — суточная экскреция аммония с мочой; ТК, ммоль/л — концентрация титруемых кислот в моче; ТК × D, ммоль/сут — суточная экскреция титруемых кислот с мочой, UH × D, ммоль/сут — суточная экскреция ионов водорода с мочой.

Для показателей, характеризующих экскреторные возможности почек (мочевые концентрации, суточная экскреция, клиренсы, экскретируемые фракции), указать референсные интервалы зачастую оказывается невозможным. Поэтому в таких случаях предпочитают использовать термин «ожидаемые значения». Экскреция различных веществ почками зависит от многих экстраренальных и ренальных факторов (поступления с пищей, мобилизации из депо, внепочечных потерь и др.). Концентрация того или иного ингредиента в моче в значительной мере определяется объемом мочи. Этим в том числе объясняются несоответствия в ожидаемых значениях мочевых концентраций и суточных экскреций. Например, если за верхнюю границу «нормы» концентрация кальция в моче принять 6,0 ммоль/л, то при суточном диурезе 2,0 л выведение этого катиона за сутки должно составить 12 ммоль. Последнее значение свидетельствует об очень выраженной гиперкальциемии. В то же время при объеме мочи 0,8 л/сут экскреция кальция составит 4,8 ммоль/сут, что укладывается в диапазон ожидаемых значений для суточной экскреции данного элемента.

Научное издание

Смирнов Алексей Владимирович
Добронравов Владимир Александрович
Румянцев Александр Шаликович
Каюков Иван Глебович

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Главный редактор А.С. Петров

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 27.04.2015. Формат 70 × 100/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro. Печать офсетная.
Объем 30,5 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ О-2047

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6. Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала АО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0228-3



multiFiltrate CiCa

Путь к безопасной антикоагуляции цитратом

- Интегрированный модуль управления потоками цитрата и кальция
- Безопасная контролируемая антикоагуляция для пациентов с высоким риском кровотечений
- Встроенная в аппарат система управления балансом кальция
- Эффективный контроль кислотно-щелочного состояния
- Возможность проведения всего спектра детоксикационных процедур, включая процедуры у пациентов с массой тела от 2 кг
- Интерфейс с графическими подсказками и инструкциями для оператора



FRESENIUS MEDICAL CARE

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H.
Германия. Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191
Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел./факс (495) 789 0455
e-mail: regfresen.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.fresenius.ru · http://russia.fmc-ag.com
Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485
Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 356 5871 / 356 4369
Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623