

# Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference

Rinaldo Bellomo, Claudio Ronco, Ravindra L. Mehta, Pierre Asfar, Julie Boisrame-Helms, Michael Darmon, Jean-Luc Diehl, Jacques Duranteau, Eric A. J. Hoste, Joannes-Boyau Olivier, Matthieu Legrand, Nicolas Lerolle, Manu L. N. G. Malbrain, Johan Mertensson, Heleen M. Oudemans-van Straaten, Jean-Jacques Parienti, Didier Payen, Sophie Perinel, Esther Peters, Peter Pickkers, Eric Rondeau, Miet Schetz, Christophe Vinsonneau, Julia Wendon, Ling Zhang and Pierre-Francois Laterre.

Острое почечное повреждение в ОРИТ:  
от повреждения до восстановления:  
по материалам 5-ой Парижской между-  
народной конференции

*Перевод Науменко А.А.*

**Сокращения:**

**ЗПТ** – заместительная почечная терапия;  
**ОПП** – острое почечное повреждение;  
**СКФ** – скорость клубочковой фильтрации;  
**ХБП** – хроническая болезнь почек;  
**ACD-A** – цитратный антикоагулянт с декстрозой;  
**ACS** – абдоминальный компартмент-синдром;  
**ADQI** – инициативная группа по оценке качества острого диализа;  
**ALF** – острая печеночная недостаточность;  
**АoCLF** – острая печеночная недостаточность на фоне хронической;  
**ATN** – острый канальцевый некроз;  
**BAL** – биосинтетическая печеночная система;  
**CARS** – кардио-абдоминальный ренальный синдром;  
**CRRT** – постоянная заместительная почечная терапия;  
**CVVH** – непрерывная вено-венозная гемофильтрация;  
**CVVHD** – непрерывный вен-венозный гемодиализ;  
**CVVHDF** – непрерывная вено-венозная гемодиализация;  
**ЕССO<sub>2</sub>R** – экстракорпоральное удаление CO<sub>2</sub>;  
**ЕСМО** – экстракорпоральная мембранная оксигенация;  
**EDTX** – плазменный эндотоксин;  
**eGFR** – расчетная скорость клубочковой фильтрации;  
**ELAD** – экстракорпоральное вспомогательное печеночное устройство;  
**GFR** – скорость клубочковой фильтрации;  
**IAH** – внутрибрюшная гипертензия;  
**IAP** – внутрибрюшное давление;  
**iCa** – ионизированный кальций;  
**FG** – градиент почечной фильтрации;  
**IHD** – прерывистый гемодиализ;  
**IHD-f** – прерывистая гемодиализация;  
**HVHF** – высокообъемная гемофильтрация;  
**HUS** – гемолико-уремический синдром;  
**Kt/V** – фракционный клиренс мочевины;  
**QoL** – шкала по оценке качества жизни;  
**RIP** – интерстициальное почечное давление;  
**RFR** – почечный функциональный резерв;  
**RPGN** – быстро прогрессирующий гломерулонефрит;  
**RPP** – перфузионное давление в почках;  
**RVP** – венозное давление в почках;  
**SLED** – медленный низкоэффективный диализ;  
**SLEDD** – медленный ежедневный низкоэффективный диализ;  
**SLEDD-f** – медленная ежедневная низкоэффективная диализация;  
**TMA** – тромботическая ангиопатия;  
**TTP** – тромбоцитопеническая пурпура;  
**tot Ca** – общее содержание кальция.

## Резюме

Французское общество интенсивной терапии организовало свою ежегодную Парижскую международную конференцию по интенсивной терапии 18-19 июня, 2015 год. Основная цель этой конференции - собрать лучших экспертов в этой области, чтобы обеспечить наивысшее качество обновления выбранной темы. В 2015 году выбрана тема: «Острое почечное повреждение в ОРИТ: от повреждения до восстановления». Программа конференции охватывала несколько аспектов почечной недостаточности повреждения, включая эпидемиологию, диагностику, лечение и систему поддержки почек, прогноз и восстановление при остром почечном повреждении в определенных условиях. Настоящий отчет содержит краткое изложение каждой презентации, включая ключевое сообщение и ссылки, и структурирован по восьми разделам: (а) диагностика и оценка, (б) старые и новые методы диагностики, (в) старые и новые методы лечения, (г) заместительная почечная терапия и лечение, (д) острое почечное повреждение как свидетельство других состояний, (е) прогноз и выздоровление, (ж) экстракорпоральные методы очищения, (з) использование биомаркеров в клинической практике. <http://www.srlf.org/5th-paris-international-conference-jeudi-18-et-vendredi-19-juin-2015/>.

## Определения и классификация

Прогресс в управлении течения заболевания требует систематического измерения основных параметров, контроль за динамикой заболевания и отслеживание влияния на результаты. Степень, при которой заболевание может быть идентифицировано и классифицировано, влияет на его признание как отдельной нозологической единицы, например диабет или инфаркт миокарда по сравнению с синдромом, например, сепсис или васкулит. До недавнего времени ОПН считалась синдромом, который был классифицирован по упрощенной структуре как, преренальное, ренальное и постренальное состояние, связанное с множественными факторами [1]. Отсутствие стандартизованного определения привело к существенным изменениям в отчетности и способствовало отсутствию сравнительных данных. За последние 15 лет синдром был переименован в острое почечное повреждение (ОПП) со стандартизованной диагностикой и критериями постановки диагноза на основании изменений уровня креатинина сыворотки и диуреза для определения стадии ОПП [2]. Критерии RIFLE/AKIN и KDIGO (улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек) основаны на выявлении минимального изменения функциональных параметров почек, которые связаны с исходами и градацией тяжести, что ассоциируется с возрастающим риском ухудшения исходов [3]. Исходя из этих принципов, повсеместно были распространены критерии диагностики и постановки диагноза, которые были проверены на достоверность в различных отделениях (Таблица 1)[4, 5].

Однако наши текущие критерии по-прежнему отсутствуют в некоторых респектах и требуют дальнейшего изучения и улучшения [3]. Хотя увеличение креатинина является отличительной чертой существующих критериев, несколько пациентов, находящихся в стационаре были с повышенным уровнем креатинина без предварительных значений. Отсутствие «базового» уровня креатинина не позволяет определить, произошло ли его повышение и также определить, восстанавливается ли пациент. Несколько различных подходов было предложено при отсутствии базового значения креатинина, включая оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе среднестатистических норм [6], использование саго низкого уровня креатинина (надир креатинина) во время госпитализации в качестве базового уровня; однако все эти подходы способствуют переоценке или недооценки степени ОПП [7]. Мы предложили различать «базовый» и «референсный», креатинин.

Таблица 1. Оценка ОПП

Критерии	RIFLE	AKIN	KDIGO
Год	2004	2007	2012
Исходный уровень креатинина	Не определен конкретно. Если недоступен, пересчитайте сывороточный креатинин по MDRD, предполагая исходный уровень eGFR 75 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	48-часовое окно	Не определен конкретно. Если недоступен, используйте самый ранний креатинин сыворотки во время госпитализации или вычисляйте креатинин по MDRD, предполагая исходный уровень eGFR 75 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , при отсутствии ХБП
Временной интервал	Диагностика и постановка: в течение 1-7 дней и продолжительностью более 24 часов	Диагностика: в течение 48 часов Определение стадийности: 1 неделя	Диагноз: увеличение креатинина в течение 7 дней на 50% от исходного уровня или на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч

Критерии	RIFLE		AKIN	KDIGO
	Креатинин	Диурез	Креатинин/ критерии диуреза	Креатинин/ критерии диуреза
<b>Риск</b>	Увеличение креатинина в 1,5-1,9 раза от базового уровня или снижение GFR более, чем на 25%	<0,5 мл/кг/ч в течение 6-12 ч	Увеличенный исходный уровень креатинина (в 1,5-1,9 раза) ИЛИ ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л)	Увеличенный исходный уровень креатинина в 1,5-1,9 раза (7 дней) ИЛИ Увеличение более чем на 0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) (48 ч)
<b>Повреждение</b>	Увеличение креатинина в 2,0-2,9 раза от базового уровня или снижение GFR более, чем на 50%	<0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч	То же, что и по критериям RIFLE минус eGFR	Такие же, как AKIN
<b>Недостаточность</b>	Увеличение креатинина в 3,0 раза, снижение GFR более чем на 75% или креатинин ≥4,0 мг/дл (354 мкмоль/л) с резким повышением ± 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)		То же, что RIFLE или необходимость проведения ЗПТ. Удалены критерии eGFR	Увеличение креатинина в 3,0 раза от базового уровня ИЛИ Увеличение креатинина более чем на 4,0 мг/дл (354 мкмоль/л) ИЛИ Инициирование заместительной почечной терапии ИЛИ У пациентов младше 18-ти лет снижение eGFR менее чем 35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
<b>Утрата функции</b>	Стойкая ОПН = полная потеря функции почек (потребность в диализе) >4 недель	0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч ИЛИ Анурия ≥12 ч	Заметные отличия: (1) Добавление 0,3 мг/дл абсолютного изменения креатинина для увеличения диагностической чувствительности (2) критерии eGFR удалены (3) 48-часовое окно времени (также позволяет получать исходные значения для стационарных пациентов) (4) Исключение категорий утрата функции/ESKD в качестве диагностических критериев	Заметные отличия: (1) Разница временных рамок для абсолютных и относительных изменений креатинина (2) увеличение креатинина на 0,5 мг/дл для пациентов с креатинином ≥4,0 мг/дл (354 мкмоль/л) больше не требуется, если установлена минимальная стадия ОПН (3) Включение критериев eGFR для детей
<b>ESKD</b>	Конечная стадия заболевания почек (>3 месяцев)			

**EGFR** - оценка скорости клубочковой фильтрации; **ESKD** - конечная стадия заболевания почек; **MDRD**- формула для расчета клиренса креатинина и клубочковой фильтрации.

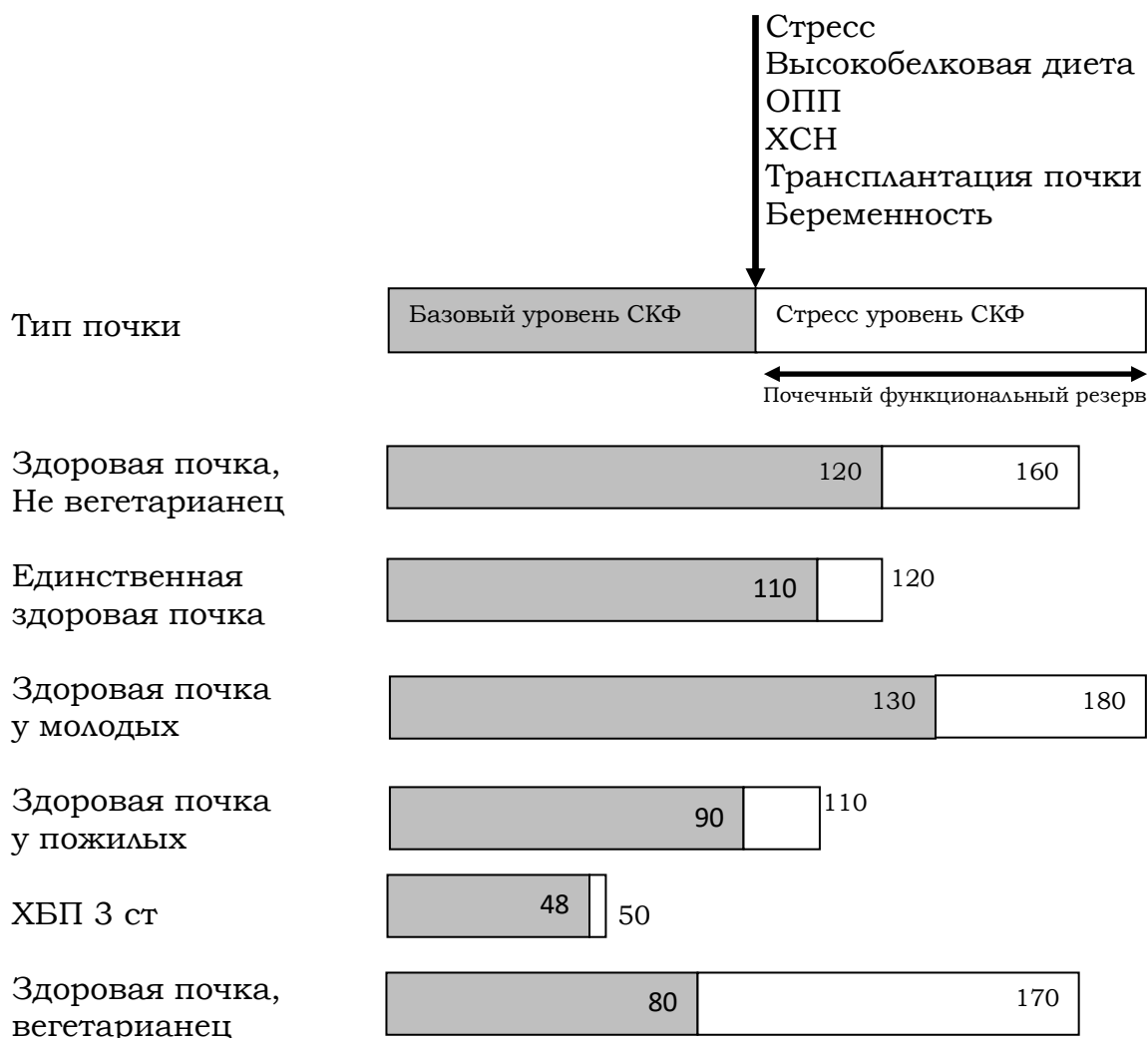
Базовый креатинин используется для пациентов, имеющих заболевание почек, и основывается на наименьшем значении более чем за 90 дней до развития ОПП [8]. Референсный

креатинин - это значение, используемое для определения диагноза ОПП в пределах 90 дней до развития ОПП и может быть самым низким значением в этот период. Такой подход позволяет классифицировать пациентов как имеющих ОПП De novo, ОПП на фоне хронического заболевания почек (ХБП) или как ОПП с неизвестным статусом состояния почек. Транзиторное увеличение уровня креатинина связано с лучшими прогнозами, чем персистирующие изменения (> 48 ч); однако при этом выше риск смертности, чем без изменений креатинина [4, 9]. В существующие определения также не включено снижение креатинина в качестве критерия стадии ОПП. Пациенты с внебольничным повышением креатинина имеют лучший прогноз в сравнении с внутрибольничным развитием ОПП [10]. У пациентов, находящихся в критическом состоянии факторы, влияющие на показатели креатинина, включая объем распределения, часто упускают из виду, что приводит к недооценке степени почечной дисфункции и приводит к задержке лечения [11]. Изменение диуреза в настоящее время подтверждено в нескольких исследованиях как ранний и чувствительный критерий ОПП [12, 13]. Однако на практике систематическое измерение и фиксация диуреза были затруднены, а зачастую не был катетеризирован мочевого пузыря в связи с риском инфицирования. Полезность нескольких биомаркеров при почечном повреждении вызвало обсуждение в предложении новых инструментов для распознавания и лечения ОПП. Было показано, что несколько биомаркеров являются предикторами повреждения почек раньше, чем креатинин, но в настоящее время еще не предложены в качестве основных диагностических критериев [14]. Мы предложили рассматривать биомаркеры как функциональные (например, сывороточный креатинин, сывороточный цистатин С, диурез) и маркеры повреждения (например, Kim-1, NGAL, TIMP2 и IGFBP3) и определять их в комбинации для улучшения качества диагностики и выбора более ориентированных методов вмешательства [15]. Эти подходы позволят определить негативную стадию с биомаркер-положительным креатинином как субклиническое ОПП. Очевидно, что, хотя мы и достигли значительных успехов в определении и ранжировании ОПП, есть многое, что еще нужно сделать. У нас есть инструменты, знания и желание продолжить изучение в этих областях с целью улучшения качества жизни этой категории пациентов.

### **Почечный функциональный резерв (RFR) в нормальной и больной почках**

Функция почек была оценена на основе СКФ. Хотя средние значения СКФ были определены у здоровых субъектов, нет никакой концепции нормального уровня СКФ у отдельно взятого индивидуума. СКФ представляет собой одномоментную оценку функции почек, на которую может влиять несколько факторов и не может быть надежным маркером истинной фильтрации, поскольку она остается нормальной до тех пор, пока не потеряется 50% нефронов [16, 17].

Почечный функциональный резерв (RFR) представляет собой способность почки увеличивать СКФ в ответ на физиологические или патологические стимулы. RFR может быть клинически оценена путем оральной белковой нагрузки или внутривенного введения аминокислот и определяется как разница между пиковым уровнем СКФ («стресс-СКФ») после белковой нагрузки и исходной СКФ [18]. RFR и исходный уровень СКФ может существенно различаться у субъектов с различными характеристиками (**Рисунок 1**). У пациентов с объемным образованием почки менее 50%, исходная и максимальная СКФ часто одинакова, если нет указаний на очень низкую белковую диету [19]. RFR может быть надежным маркером степени «рекрутабельности» СКФ при стрессовой почке. Таким образом, снижение СКФ может быть самым ранним признаком как дисфункции почек у здоровых людей, так и поражением почек после травмы одной почки.



**Рисунок 1.** RFR и исходный уровень СКФ в зависимости от характеристик пациентов

RFR может быть использован при установлении новой стадии ХБП. Эту стадию можно назвать нулевой (*стадия 0*) в случае уменьшенного RFR при нормальном базовом уровне СКФ. Обоснованием для принятия RFR как клинического параметра для диагностики «стадии 0» ХБП является клиническое доказательство того, что RFR-сокращение является самым ранним субклиническим признаком снижения функции почек. Это может быть ситуация, приводящая к развитию явной ХБП и долгосрочных осложнений в будущем. Во многих клинических сценариях снижение RFR ассоциируется с уменьшением функции почек и прогрессированием заболевания, что происходит раньше снижения СКФ.

RFR снижается вместе с прогрессированием ХБП: (1) у беременных женщин с сопутствующей легкой и умеренной гипертензией, по сравнению с нормотензивными беременными женщинами, (2) у пациентов с ожирением и гипертензией, (3) у нормотензивных пациентов с системным склерозом с нормальной функцией почек, не имеющих никаких нарушений мочеиспускания, (4) ненормальный уровень RFR ассоциируется с более чем 5-ти летним снижением клиренса креатинина, микроальбуминурией и развитием системной гипертензии у мужчин, доноров почки. Через четыре недели после нефрэктомии СКФ оставшейся почки значительно возрастает, но при этом не происходит возрастание уровня

СКФ при белковой нагрузке, демонстрируя тем самым, что хотя уровень СКФ в норме, RFR – значительно снижен.

Как и при ХБП, основные темы по перспективам и будущим направлениям при ОПП включают предупреждение, скорейшую диагностику и точную оценку прогноза [2]. RFR не был валидирован при развитии ОПП, поэтому не может быть использован для диагностики ОПП; кроме того, не были оценены временные рамки, которые требуются для стабилизации RFR на «наилучших возможным» уровнях. На данный момент не было установлено, восстанавливается ли почечная функция до лучшего возможного базового уровня сразу после устранения причины ОПП или остается нарушенной в течение периода времени, когда дисфункциональные, но все же жизнеспособные нефроны остаются дисфункциональными, создавая таким образом, концепцию, «оглушенных нефронов», по аналогии с оглушенным миокардом, что является хорошо известным фактом [20].

Кроме того, измерение RFR также обосновано при критических состояниях. RFR может быть полезен при оценке ответа на диуретики (пациент с более низким уровнем RFR вероятно, не ответит на диуретики), (по аналогии с измерением альвеолярной рекрутабельности, которая показывает, в какой степени высокий уровень РЕЕР может фактически улучшить оксигенацию у пациентов с ОРДС), а также для оценки начала проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), поскольку пациентам с низким уровнем RFR гораздо более вероятно потребуется проведение ЗПТ [21].

Принимая это во внимание, разумно добавить новую стадию в оценке ОПП - «стадию предрасположенности», поскольку определение стадии 1 ОПП не позволяет идентифицировать и стратифицировать риск ОПП на основе объективных, одиночных критериев. Кроме того, «стадия предрасположенности» ОПП может быть использована для обозначения пациентов, у которых после развития ОПП снизился базовый уровень RFR, но которые остаются восприимчивыми к новым эпизодам ОПП, даже при отсутствии повышения сывороточного креатинина или уровня биомаркеров канальцевого повреждения [22].

В заключение, RFR представляет собой интересную концепцию объективного и динамического измерения почечной функции, которая может быть полезна при раннем выявлении предрасположенности почек как при ОПП, так и при ХБП. Он также может быть использован для стратификации почечного риска, оценки лучшего метода терапии и для оценки функционального восстановления почек после ОПП и прогрессирования заболевания при ХБП. Остается неясным: (1) обосновано ли его измерение при критических состояниях, (2) может ли значение RFR использоваться для прогнозирования ответа на специфическую восприимчивость к терапевтическим маневрам, особенно при использовании нефротоксичных лекарственных препаратов, и (3) степень его прогностической ценности для прогнозирования долгосрочного угнетения почечной функции после эпизода ОПП. В этом контексте необходимо проведение проспективных клинических исследований по оценке вышеупомянутых применений RFR [23].

## **Эпидемиология ОПП в ОРИТ: есть ли какие-либо изменения?**

За последнее десятилетие ОПП заняло видное место в качестве основной составляющей, влияющей на исходы у пациентов, находящихся в критическом состоянии. С развитием диагностических систем RIFLE/AKIN/KDIGO [3], несколько отчетов описали эпидемиологию ОПП в ОРИТ. Они варьировали от описаний административных данных до ретроспективного анализа одно- и многоцентровых когортных и проспективных когортных исследований [24-27]. Было сложно сравнивать данные по центрам; однако, появились некоторые общие темы. Частота развития ОПП, как полагают, значительно выше, чем считалось ранее; более чем у 50% пациентов в ОРИТ развивается стадия 1 ОПП в какой-либо момент нахождения в ОРИТ, в то время как стадия 2 и 3 ОПП развивается значительно реже, а необходимость проведения ЗПТ составляет около 10% (Таблица 2). Система ста-

дийности была продемонстрирована как хороший предиктор исходов с возрастающим риском смертности и использованием ресурсов при более тяжелой стадии ОПП, независимо от состояния. Факторы риска включают более пожилой возраст, наличие сердечной и печеночной недостаточности, ХБП и анемии, воздействие нефротоксичных препаратов, включая антибиотики, НПВС и контраст. Инфекции, сепсис, шок, необходимость ИВЛ и хирургического вмешательства хорошо известны как факторы высокого риска для развития ОПП [28]. Все больше доказательств того, что пациенты могут находиться в ОРИТ с внебольничным ОПП или ОПП может развиваться в стационаре (внутрибольничное ОПП). Последнее связано с худшим прогнозом и часто является ятрогенией [10].

**Таблица 2.** Частота развития ОПП у пациентов, находящихся в критическом состоянии

	Год	Кол-во ОРИТ	Кол-во пациентов	RIFLE/AKIN/KDIGO	Креатинин/диурез	% ОПП
Hoste	2006	7	5383	RIFLE	Креатинин и диурез	67
Ostermann [12]	2007	22	41 972	RIFLE	Креатинин	35.8
Ostermann [13]	2008	22	22 303	AKIN	Креатинин	35.4
Bagshaw [14]	2008	57	120 123	RIFLE/AKIN	Креатинин и диурез	37.1
Joannidis [15]	2009	303	16 784	RIFLE/AKIN	Креатинин и диурез	35.5
Mandelbaum [16]	2011	7	14 524	AKIN	Креатинин и диурез	57
Nisula [17]	2013	17	2091	AKIN	Креатинин и диурез	39.3
Liborio [18]	2014	1	18 410	KDIGO	Креатинин и диурез	55.6
Kellum [19]	2014	8	32 045	KDIGO	Креатинин и диурез	74.5
Hoste [2]	2015	97	1802	KDIGO	Креатинин и диурез	57.3
Bouchard [9]	2015	9	6647	AKIN	Креатинин	19.2

Стратегии лечения продолжают отражать меры поддержки, направленные на волемиическую нагрузку, диуретики, отмену нефротоксических препаратов и ЗПТ при наиболее тяжелых случаях; однако, не было отмечено каких-либо успешных конкретных мер, направленных непосредственно на почку [29]. Растет признание того, что накопление и перегрузка жидкостью способствует неблагоприятным результатам, хотя неясно, является ли это причиной. Восстановление почек после ОПП у пациентов ОРИТ было переменным, так как нет стандартного определения этого состояния. Возрастает опасение, что ОПП вносит значительный вклад в бремя ХБП, а долгосрочные последующие исследования свидетельствуют о плохих почечных результатах. Два крупных проспективных многоцентровых международных исследования предоставили дополнительные свидетельства о гетерогенности ОПП у пациентов в ОРИТ и сообщили о значительных различиях в этиологических факторах риска, лечении и результатах на основании имеющихся доступных ресурсов. *Bouchard et al.* [25] показали, что наиболее частой причиной ОПП в развивающихся странах были гломерулонефрит и острый интерстициальный нефрит, тогда как в развитых странах была отмечена более высокая частота преренального ОПП, сепсиса и острого канальцевого некроза. Проживание в развивающихся странах было связано с более чем с двукратным увеличением госпитальной смертности и трехкратным снижением частоты восстановления почечной функции у выживших пациентов. *Hoste et al.* [24] продемонстрировали аналогичные результаты со значительной взаимосвязью с основным валовым национальным доходом. Исходя из накопленных до настоящего времени доказательств, очевидно, что ОПП продолжает быть серьезной проблемой для пациентов, находящихся в критическом состоянии во всем мире [30]. Идентификация пациентов высокого риска в сочетании с ранней диагностикой с использованием биомаркеров и наблюдение посредством электронных медицинских записей, предлагаются как возможности для улучшения результатов [31]. Крайне необходимы стратегии предотвращения ОПП и его последствий путем целенаправленных вмешательств; однако, это требует значительных усилий мультидисциплинарной команды по оптимизации и стандартизации тактики ведения при ОПП, что имеет огромное значение при этом разрушительном осложнении.



## Место биопсии почек в ОРИТ

ОПП развивается вследствие действия нескольких системных аггессоров, таких как сепсис, шок, нефротоксические препараты и обширные операции. В самом деле, эти аггессоры наблюдались в подавляющем большинстве отделений интенсивной терапии у пациентов с повышенным уровнем креатинина, проанализированных в исследовании *BEST* [26]. В статье описана серия 19-ти последовательных пациентов, которые умерли от септического шока и у которых была выполнена биопсия сразу после смерти [32]. Патологическое поражение почек было представлено различной степенью острого повреждения канальцев, сосудистой лейкоцитарной инфильтрацией, отложением фибрина и апоптозом. Результаты другого исследования продемонстрировали аналогичные повреждения [33]. Таким образом, при ОПП наблюдается единый шаблон почечных поражений (чаще всего называемый острым канальцевым некрозом, хотя этот термин упрощенный). Поскольку никакая модификация лечения не может быть проведена по результатам этого диагностического метода, биопсия почек не может быть рекомендована у этих пациентов в рутинной клинической практике.

Однако, использование критериев ОПП в ОРИТ не должно приводить к предположению, что все пациенты с острым увеличением уровня креатинина имеют ОПП. В самом деле, некоторые пациенты могут страдать от более специфической «нефрологической» формы острой почечной недостаточности, у которых оперативная диагностика и лечение имеют решающее значение. В исследовании *BEST* среди пациентов, находящихся в критическом состоянии с увеличенным креатинином, у 12% пациентов были идентифицированы «другие» факторы развития ОПП [26]. Обзор всех биопсий почек, выполненных в отделении нефрологии при острой почечной недостаточности, *Uezono et al.* показал, что в группе пациентов в возрасте 65 лет и старше 71% имели диагноз серповидного гломеруло-нефрита [34]. В серии 49 биопсий у пациентов с почечной недостаточностью и острым инфекционным эндокардитом, наиболее распространенным результатом биопсии был некротизирующей серповидный гломеруло-нефрит (53%), и эндокапиллярный пролиферативный гломеруло-нефрит (37%) [35].

В двух последних исследованиях диагностическая значимость почечной биопсии у пациентов ОРИТ для диагностики ОПП была сомнительна [36, 37]. Эти ретроспективные исследования были проведены во Франции в течение 10 лет в 15-ти ОРИТ. Было выполнено только 133 биопсии (родные почки у 124 пациентов) с указанием, что эта процедура была выполнена достаточно редко (более 100 000 пациентов, в этих отделениях интенсивной терапии в течение периода исследования). В исследовании *Augusto* почти в 90% случаев была выполнена чрезкожная биопсия под контролем УЗИ, у нескольких пациентов под контролем компьютерной томографии или хирургическая биопсия. Частота побочных осложнений в двух исследованиях варьировала от 12 до 22%, частота серьезных событий (шок или необходимость гемотрансфузии > 2 доз препаратов крови) была схожей в обоих исследованиях и составила 12% с одной смертью. Эта высокая частота серьезных неблагоприятных событий была в десять раз выше, чем в отделении нефрологии. В одном из исследований частота побочных эффектов была значительно выше при количестве тромбоцитов ниже 200 г/л [36]. Трансъюгулярная биопсия может представлять собой альтернативу чрезкожной биопсии у пациентов с высоким риском, хотя ни одно исследование с этой методикой не включало пациентов ОРИТ. Два исследования, включившие пациентов с нативными почками, показали аналогичные результаты диагностики, причем около половины пациентов, имели специфический диагноз, кроме острого некроза канальцев. Эти диагнозы дают очень интересное представление о том, что должно быть рассмотрено у пациентов в ОРИТ с острым увеличением уровня креатинина за пределами ОПП. Наиболее частыми диагнозами были: (1) серповидная гломерулопатия с васкулитом (у большин-

ства пациентов окончательный диагноз был васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами), (2) тромботическая микроангиопатия и (3) острый гломерулонефрит (связанный с эндокардитом в большинстве случаев). Интересно, что у нескольких пациентов была конечная стадия почечного поражения на почечной биопсии, демонстрируя изначально неправильную диагностику как острая почечная недостаточность. Результат биопсии был оценен как имеющий влияние на лечение в 41 - 71% случаев (отражающих вариации в отношении определения воздействия). Несмотря на это, в этих двух исследованиях не было отражено, мог ли окончательный диагноз быть установлен с использованием альтернативных подходов, таких как скрининг-панель для выявления антител или биопсии в других органах, кроме почки. Эти альтернативные подходы могут иметь большую ценность.

В одном из этих исследований наблюдались некоторые факторы, связанные с большей вероятностью наличия патологического диагноза, отличного от острого тубулярного некроза: любой экстраренальный признак, который вызывает системное заболевание (артрит), отсутствие какого-либо обычного фактора ОПП до увеличения уровня креатинина, увеличение почечного креатинина до госпитализации и любой аномальный результат при аутоиммунном/микроангиопатическом скрининге [36]. Эти факторы могут быть полезны для выявления пациентов, у которых особое внимание следует обращать на причину почечной дисфункции. Почечная биопсия может быть рассмотрена, если тщательная неинвазивная диагностика была безуспешна после оценки высокого риска геморрагических неблагоприятных событий.

### **Оценка почечного кровотока почечным доплером**

Несмотря на растущую поддержку жизненно важных органов и успешную реанимацию пациентов, заболеваемость и смертность при ОПП в ОРИТ остаются достаточно высокими. Способность прогнозировать развитие ОПП имеет решающее значение для разработки профилактических стратегий. Ранняя диагностика ОПП требует маркеров, чувствительных и легко применимых в клинической практике. Использование доплеровской ультразвуковой диагностики для оценки перфузии почек возрастает при многих заболеваниях почек и в ОРИТ. Доплеровский почечно-резистивный индекс, который является простым, быстро выполнимым, неинвазивным и многократно повторяемым методом, может быть перспективным инструментом для раннего выявления пациентов, находящихся в группе риска по развитию ОПП в ОРИТ и позволяет дифференцировать преходящее ОПП от постоянного. Кроме того, резистивный индекс также может быть полезен для выбора терапевтических стратегий по улучшению перфузии почек у постели больного. Недавний прогресс в УЗИ диагностике (УЗИ с контрастным дополнением (CEUS)) дает возможность оценить не только макроциркуляцию, но и микроциркуляцию почек в ОРИТ. CEUS может быть точным и воспроизводимым способом оценки перфузии почек в ОРИТ. В дальнейшем, необходимы исследования по валидации этой методики в ОРИТ. Кроме того, важно установить, существует ли корреляция между изменениями показателей и маркеров почечной функции, полученных по результатам CEUS и исходами. В настоящее время CEUS является исследовательским инструментом, но, возможно, в ближайшем будущем станет рутинной клинической практикой для оценки почечной микроциркуляции у постели больного.

## **Старые и новые диагностические инструменты: как их использовать в клинической практике**

### **Введение**

Функция почек у пациентов с ОРИТ традиционно оценивается по уровню креатинина и диурезу. Эти параметры также используются в текущих определениях KDIGO (**Рисунок 2**) [38].

### **Диурез**

Диурез, вероятно, является наиболее доступным параметром для оценки функции почек. Классификация KDIGO требует ежечасного измерения диуреза. Поскольку пациенты ОРИТ, как правило, имеют мочевого катетер, это требование легко выполнимо. К сожалению, несколько экстраренальных факторов могут привести к ложноположительным или ложноотрицательным оценки функции почек. Например, перегиб мочевого катетера может способствовать ложному результату олигурии, в то время как использование диуретиков может создать ложное впечатление о хорошей функции почек. Кроме того, увеличенные временные интервалы между регистрацией диуреза могут завышать корректные критерии KDIGO.

### **Креатинин сыворотки**

У пациентов, не находящихся на лечении в ОРИТ, креатинин определяется преимущественно методом клиренса креатинина. Однако у пациентов ОРИТ измененная продукция и объем распределения креатинина также влияют на его концентрацию. Креатинин метаболизируется из креатина, который высвобождается с относительной постоянной скоростью из мышц. Однако, постельный режим и полинейропатия критических состояний сопровождается уменьшением мышечной массы, приводя к снижению уровня креатинина. Кроме того, волемиическая реанимация и увеличение объема распределения разбавит сывороточный креатинин. Изменение клиренса также будет сопровождаться задержкой креатинина. И как следствие, однократное измерение уровня креатинина может привести к недооценке функции почек.

По этим причинам ОПП определяется изменениями уровня сывороточного креатинина (**Рисунок 2**). Для этого требуется знание базового уровня креатинина. Если это не доступно, необходимо ориентироваться на значение, рассчитанное по формуле MDRD.

### **Диурез и креатинин: критерии KDIGO**

ОПП разделено на несколько стадий на основании худшего из критериев креатинина или диуреза. Это говорит о том, что пациент, классифицированный по критериям диуреза, будет иметь аналогичную тяжесть и исходы ОПП, определенную по уровню креатинина. Однако несколько исследований показали, что критерии диуреза более чувствительны и связаны с лучшими исходами; и когда у пациента определяется ухудшение показателей как диуреза, так и креатинина, то исходы, как правило, хуже [13].

### **Сниффер ОПП или электронное оповещение стадий KDIGO**

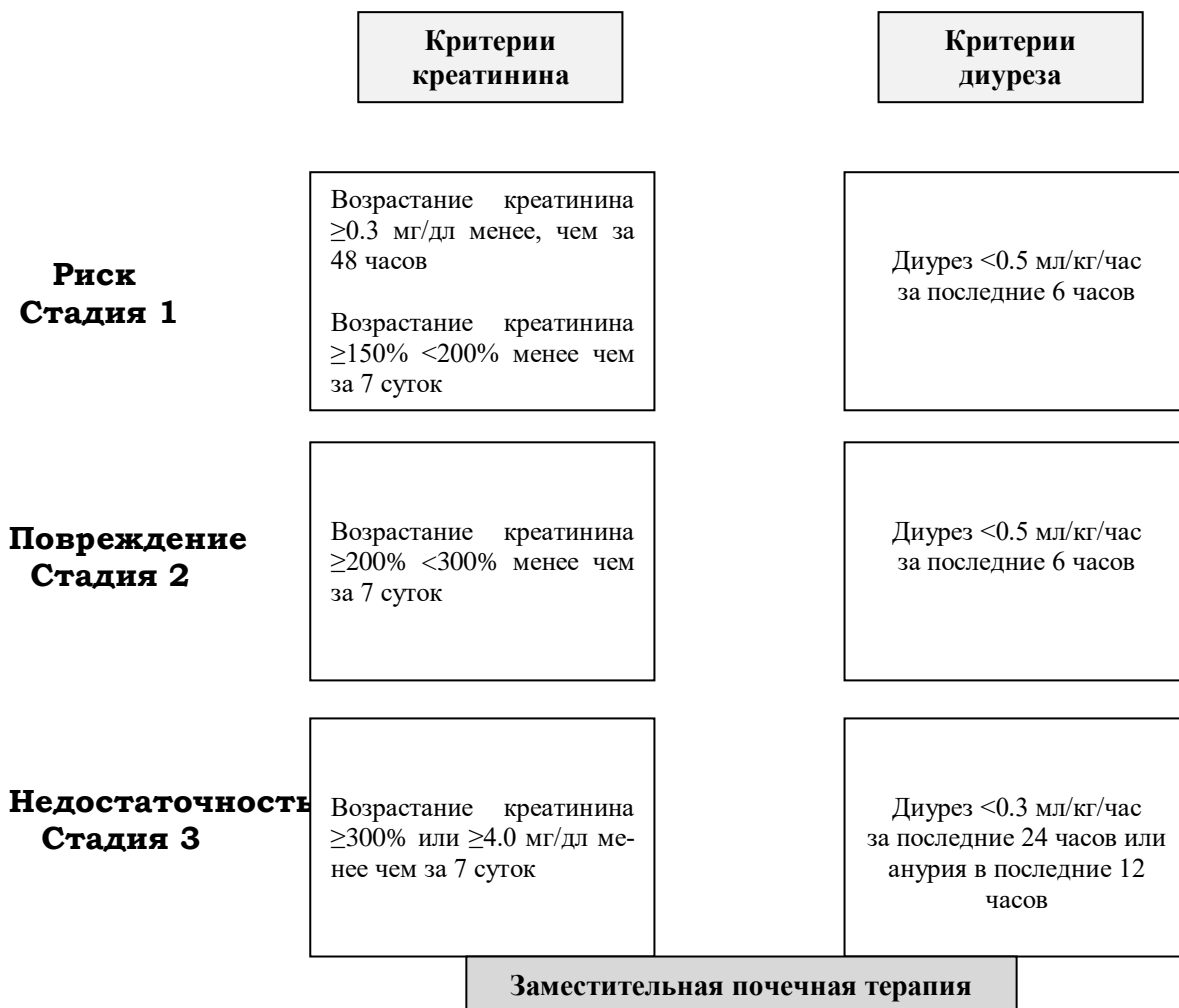
Несколько небольших и обсервационных исследований показали, что раннее вмешательство может улучшить результаты. Также может помочь использование электронных устройств, которые предупреждают о прогрессировании критериев KDIGO. *Wilson et al.* не продемонстрировали разницы в результатах в условиях стационара [39]. Было показано, что в отделении интенсивной терапии снифферное предупреждение ведет к более раннему проведению вмешательств, а также сопровождается тенденцией к уменьшению прогрессирования ОПП [40].

### **Функция почек или СКФ**

У амбулаторных пациентов клиренс креатинина или оценка СКФ может быть оценена с помощью простых уравнений, таких как MDRD или СКД-EPI. Изменения в мышечной

массе и объеме распределения ограничивают их действенность у пациентов ОРИТ, что объясняет, почему СКФ не адекватно у пациентов ОРИТ [41].

Измеренный креатинин в моче (уровень креатинина в моче × объем мочи)/(уровень креатинина × время) в течение от 2 до 24-часового интервала времени - по-прежнему единственный надежный и простой способ оценки функции почек у пациентов с ОРИТ.



Bellomo, Crit Care 2004  
 Mehta, Crit Care  
 KDIGO, 2012

**Рисунок 2.** Стадии ОПП по критериям KIDGO

### **Цистатин С**

Цистатин С представляет собой небольшой белок, продуцируемый зародышевыми клетками и выделяется с мочой в зависимости от СКФ. Таким образом, он аналогичен креатинину, но в меньшей степени зависит от мышечной массы. У пациентов ОРИТ, цистатин С выявляет ОПП на 1-2 дня раньше, чем креатинин. В настоящее время стоимость (в 5-10 раз больше креатинина) ограничивает его ежедневное использование.

### **Преренальное или транзиторное ОПП**

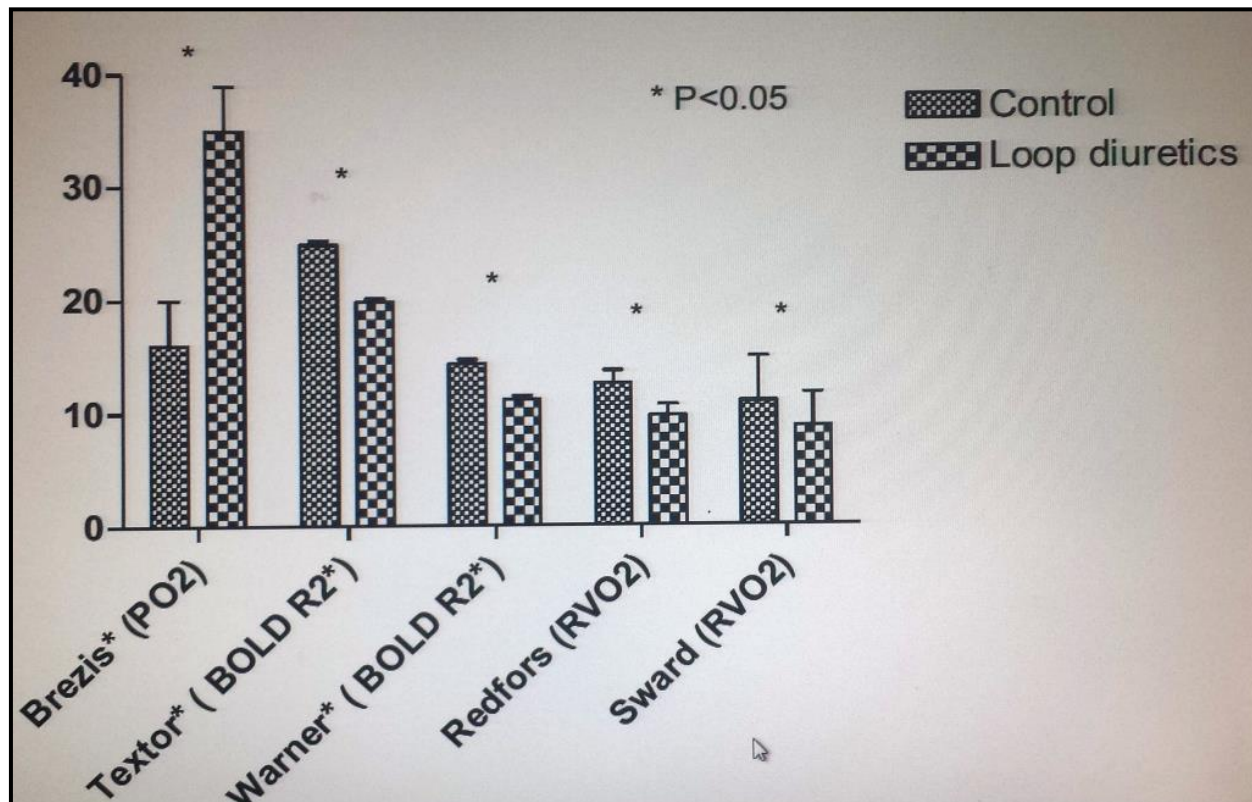
Существует несколько мочевых индикаторов для определения транзиторного ОПП. Наиболее часто используются определение уровня Na в моче, фракционная экскреция Na (FENa) и фракционная экскреция мочевины. Исследования по их использованию показали противоречивые результаты, в связи с чем, мы не рекомендуем эти индикаторы в настоящее время.

### Выявление ОПП до снижения СКФ: урон

До фактического снижения СКФ с последующими изменениями уровня креатинина и диуреза, почка подвергается стрессу и повреждению. Несколько биомаркеров могут помочь в ранней верификации ОПП. У пациентов с ожогами протеинурия сильно ассоциирована с развитием ОПП. В руках экспертов, так называемая оценка седиментации мочи также может указывать на риск развития ОПП. В настоящее время в нашем распоряжении есть два новых биомаркера: NGAL и TIMP-2\*IGFBP7. Многие другие такие, как KIM-1 и chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) находятся на апробации. Эти биомаркеры позволяют не только идентифицировать ОПП, но и предоставляют нам новые идеи в патогенезе ОПП. Кроме того, они могут быть критериями для проведения ЗПТ, восстановления почек и долгосрочных результатов. Подробная информация об их использовании будет обсуждаться в главе «pro at contra» по этим биомаркерам.

### Старые и новые препараты: диуретики

Физиологические эффекты диуретиков могут уменьшить проявления почечного повреждения. Фуросемид ингибирует активный Na/K/Cl транспортный насос на поверхности мембраны люминальной клетки толстого восходящего колена петли Генле. Канальцевая реабсорбция натрия - высокзатратный механизм, требующий большого потребления кислорода в мозговом слое почки, приводящий к ишемическому повреждению. Исследования на животных и человеке продемонстрировали, что диуретики, вызывая ограничения активной реабсорбции натрия, в конечном счете, уменьшают как относительную гипоксию мозгового вещества, так и потребление кислорода (**Рисунок 3**) [42, 43]. Кроме того, было показано, что фуросемид ослабляет апоптоз после ишемического реперфузионного повреждения в экспериментальной модели [44].



**Рисунок 3.** Изменения почечного потребления кислорода после использования петлевых диуретиков.

У человека или животного использование диуретиков ассоциируется с более высоким  $PO_2$  в мозговом слое почек, более низкий сигнал  $R2^*$  BOLD при МРТ, предполагающий более высокую оксигенацию и снижение потребления почечного кислорода ( $RVO_2$ , мл/мин) в различных условиях.

\* Результаты отдельных исследований (Brezis et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 1994, Textor и др. *J Am Soc Nephrol* 2009; Warner et al. *Invest Radiol* 2011; Redfors et al. *Intensive Care Med* 2009; Sward et al. *Intensive Care Med* 2005).

\* Считается, что сигнал  $R2$  коррелирует с дезоксигемоглобином и, следовательно, обратно коррелирует с оксигенацией тканей

---

Однако эти теоретические преимущества еще предстоит подтвердить в клинических условиях. Таким образом, несмотря на широкое применение [27, 45], диуретики не продемонстрировали никаких преимуществ в предотвращении ОПП, снижении частоты проведения ЗПТ или скорости восстановления функции почки [46]. В недавнем систематическом обзоре по оценке влияния диуретиков у 876 пациентов, их применение не было связано с выживанием (относительный риск 1,02; 95% CI 0,86-1,19) или со снижением частоты проведения ЗПТ (RR 1.12; 95% CI 0,93-1,34) [46]. Когортные [27] и рандомизированные исследования [47] даже предполагали, что диуретики могут быть вредны в некоторых подгруппах пациентов. Отсутствие адекватного мощного РКИ и неучтенные переменные, такие как, изменения баланса жидкости или эффект кластеризации, следует учитывать при интерпретации этих отрицательных результатов.

Во-первых, как указано выше, отсутствие эффективности диуретиков было связано с высоким риском смещения в доступных исследованиях. В настоящее время продолжаются крупные и адекватно рандомизированные контролируемые исследования у пациентов с ОПП [NCT01275729, NCT00978354; Последний доступ 20 июня 2015], которые должны положить конец неопределенности по этому вопросу.

Кроме того, было оценено несколько конкретных видов диуретиков. Петлевые диуретики действуют в просвете канальцев путем активной секреции, и поэтому их действие зависит от функции канальцев [48]. Ответ на диуретический стресс-тест может отражать степень канальцевого повреждения и может быть предиктором краткосрочного почечного прогноза. В предварительном исследовании *Chawla et al.* продемонстрировали, что стресс-тест с фуросемидом является мощным предиктором прогрессирования ОПП до стадии 3 или необходимости проведения ЗПТ [48, 49]. Кроме того, эффективность диуретического стресс-теста для этих целей была выше, чем у большинства сывороточных или мочевых биомаркеров [49]. Хотя это обнадеживает, следует отметить, что при прогрессировании ОПП до стадии 3 отмечено уменьшение диуреза [48], с большей вероятностью развития олигурии перед проведением стресс-теста, чаще, чем при 2 стадии ОПП [49]. Выполнение стресс-теста с фуросемидом не было скорректировано для этих условий, и поэтому, необходимы исследования для подтверждения этих проспективных результатов. Система RENALGUARD разработана для достижения высокого диуреза при использовании диуретиков с одновременным поддержанием баланса жидкости путем инфузии кристаллоидов в реальном времени [50]. Эта система была испытана с интересными результатами в предотвращении контраст-индуцированной нефропатии [50]. Соответствующее влияние этого девайс-индуцированного диуреза и изменение экскреции креатинина в моче после использования диуретиков, должны быть очерчены. Тем не менее, это устройство может быть полезным в конкретных нишах, требующих увеличения канальцевого потока и предотвращения обезвоживания для ограничения канальцевой травмы (профилактика специфических нефротоксичных эффектов или синдром лизиса опухоли). Наконец, это устройство может обеспечить возможности для физиологических исследований при оценке ренопротекторных эффектов диуретиков, одновременно обеспечивая нейтральный баланс жидкости. Последний и наиболее очевидный потенциальный интерес к диуретикам

связан с ограничением волемиической перегрузки. Увеличилось количество доказательств пагубных последствий положительного баланса жидкости [51]. Недавние исследования не только подчеркнули плохие исходы при положительном балансе жидкости, но они также подчеркнули отрицательное влияние положительного баланса жидкости на различные органы, включая почки. Таким образом, перегрузка почек, интерстициальный отек и последующие изменения в перфузии почек, вероятно, способствуют развитию ОПП. При этом следует учитывать, что диуретики являются первыми и прежде всего мощными и уже валидированными препаратами, которые позволяют регулировать баланс жидкости.

Несмотря на широкое использование в течение более, чем 50-ти лет, остаются неопределенности относительно потенциальных эффектов петлевых диуретиков у пациентов с ОПП. Есть доказательства против рутинного использования диуретиков для профилактики или лечения ОПП. Однако, физиологические и предварительные исследования ясно подчеркивают потенциальные почечные преимущества петлевых диуретиков. Могут ли эти теоретические преимущества перейти в клинически значимые, еще предстоит доказать.

### **Оптимизировать ли артериальное давление у пациентов с септическим шоком для предотвращения ОПП в ОРИТ?**

Во время септического шока оптимизация АД для предотвращения ОПП остается проблемой для intensivистов. Последнее руководство *Surviving Sepsis Campaign* [52] рекомендует (класс 1С: сильная рекомендация, низкий уровень доказательности), что среднее АД (САД) должно быть выше 65 мм рт ст. Существует несколько научно обоснованных данных для поддержки этого порогового значения, затрагивающих перфузию органов и органную дисфункцию. Руководящие принципы, таким образом, смягчают эту цель, выделяя что «оптимальное САД должно быть индивидуализировано, поскольку оно может быть выше у пациентов с атеросклерозом и/или имеющейся гипертензией, чем у молодых пациентов без сердечно-сосудистых коморбидных заболеваний». Реанимация при шоке - это тонкий баланс между риском гипотензии, которая была бы ответственна за гипоперфузию органов с развитием последующей дисфункции, и чрезмерной вазоконстрикцией, связанной с более высоким целевым САД, связанным с увеличением дозы вазопрессоров, что также приводит к гипоперфузии органов. Таким образом, способ профилактики ОПП - избегать осложнений, связанных с высоким уровнем САД и более высокой потребностью в вазопрессорах, будут определять низкие и высокие пороговые значения САД при реанимации пациентов с септическим шоком.

### **Можно ли определить низкий порог САД для предотвращения ОПН при реанимации пациентов с септическим шоком?**

В нескольких исследованиях изучалось влияние уровня САД на ОПН. Таким образом, в ретроспективном когортном исследовании, включившем 274 септических пациентов, *Dünser et al.* [53] показали, линейную зависимость между временем, когда САД было ниже 60 мм рт ст в течение первых 24 ч после госпитализации в ОРИТ и 28-дневной смертностью, потребность в ЗПТ была самой высокой, когда САД было ниже 75 мм рт ст. Поэтому авторы предположили, что необходим более высокий уровень САД для поддержания функции почек. Совсем недавно *Legrand et al.* [54] показали, что диастолическое артериальное давление в первые 24 часа после госпитализации в ОРИТ было значительно ниже, наряду с более высоким ЦВД у пациентов, у которых развилась ОПН.

### **Можно ли определить высокий порог САД для предотвращения осложнений, связанных с более высоким уровнем САД и более высоких доз вазопрессоров, необходимых для реанимации пациентов с септическим шоком?**

Несколько проспективных исследований пытались увеличить САД путем увеличения скорости инфузии норэпинефрина, но в большинстве этих исследований было небольшое число пациентов с кратковременным последующим наблюдением, и ни одно не сообщило о положительном влиянии на функцию почек. При последующем анализе 290 пациентов в многоцентровом исследовании, в котором САД поддерживалась выше 70 мм рт ст во время шока, *Dünser et al.* [55] показали, что САД  $\geq 70$  мм рт ст не ассоциировалось с увеличением смертности, но повышение САД выше 70 мм рт ст на фоне увеличения скорости инфузии вазопрессора ассоциировалось с развитием событий, связанных с заболеванием и увеличением 28-дневной смертности. Позже, *Poukkanen et al.* [56] в проспективном исследовании, включившем 423 пациентов с тяжелым сепсисом, подтвердили, что вазопрессорная нагрузка была выше у пациентов с прогрессированием ОПН.

В исследовании *SEPSISPAM* [57] 778 пациентов с септическим шоком были стратифицированы в соответствии с анамнезом гипертонии в группы «низкого» (65-70 мм рт ст) и «высокого» (80-85 мм рт ст) целевого САД. У пациентов с историей гипертонии, в группе высокого САД, частота развития ОПН была значительно меньше (удвоение уровня креатинина плазмы) (38,8 против 52,0%,  $P < 0,05$ ) – с меньшей необходимостью в ЗПТ в первые 7 суток (31,7 против 42,2%,  $p < 0,05$ ). И, наоборот, у пациентов без предшествующей гипертонии, нет никакой пользы от увеличения целевого значения САД. Напомним, что была незначительная разница в 28-дневной смертности, независимо от группы, а развитие ОПН de novo было более частым в группе высокого целевого САД, вероятно, из-за высоких доз вазопрессоров.

Патофизиологические механизмы индуцированной сепсисом ОПН все еще обсуждаются. При низком АД, нарушается ауторегуляция почек, увеличивается почечное сосудистое сопротивление, вызывая при этом, последующую почечную гипоперфузию и ишемию. Однако, ОПН все еще может развиваться во время гипердинамической фазы сепсиса, несмотря на увеличение общего почечного кровотока, предполагая, что здесь задействованы другие механизмы. Почечный корковый микроциркуляторный кровоток также нарушен на ранних стадиях сепсиса, до снижения перфузионного давления в почках. Поэтому существует несколько механизмов, которые вероятно приведут к развитию сепсис-индуцированной почечной дисфункции, в том числе гипоперфузия, венозная застой, микроциркуляторные нарушения, а также механизмы, не зависящие от гемодинамических нарушений, такие как воспаление и оксидативный стресс.

### **Вывод**

Хотя точные патофизиологические механизмы, а также доля каждого механизма, все еще обсуждаются, увеличение САД при септическом шоке может быть полезным у пациентов с предшествующей гипертонией, что профилаксирует развитие ОПН. Однако увеличение САД, связанное с повышенной потребностью в вазопрессорах, в свою очередь, может привести к увеличению частоты неблагоприятных событий, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

### **Щелочная фосфатаза: неожиданное обнаружение ее почечно-протективных свойств**

В настоящее время II фаза большого клинического исследования изучает предполагаемый антисептический агент для протекции почек. Щелочная фосфатаза представляет собой дефосфорилированный фермент, естественным образом образующийся в организме человека. Фермент расположен в нескольких органах, включая почку, печень, кишечник, кости и плаценту, где он участвует к примеру, в минерализации кости, регулировании барьерной функции кишечника. Еще одна физиологическая роль - защита организма и врожденный иммунитет. Противовоспалительная роль щелочной фосфатазы была уже продемонстрирована в конце девятых годов прошлого столетия *Poelstra et al.*, которые обнаружили,



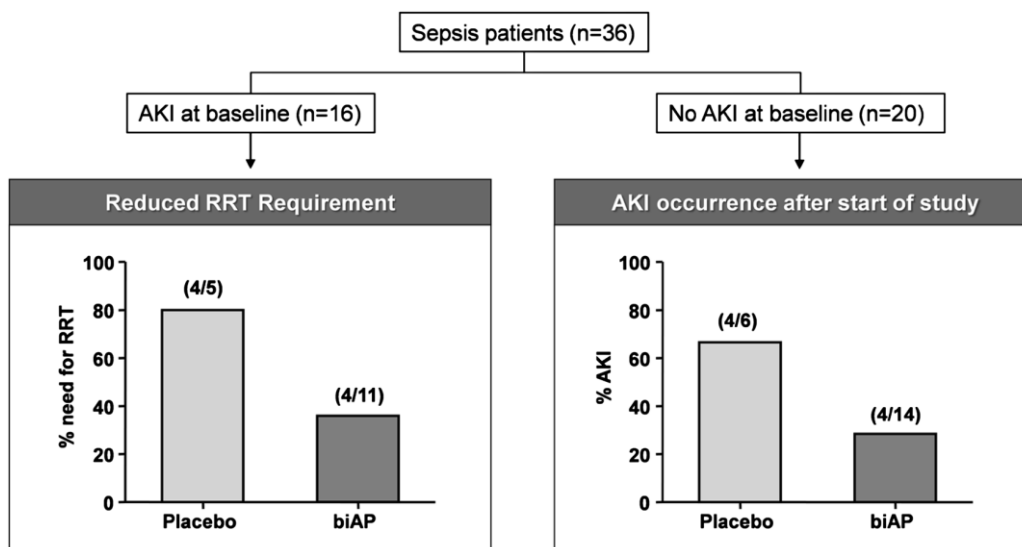
что ингибирование эндогенной щелочной фосфатазы у крыс, которые заражались сублетальной дозой *Escherichia Coli*, приводило к значительно более высоким уровням смертности. Это наблюдение было подтверждено несколькими другими исследованиями *in vivo*. Экзогенная плацентарная и кишечная щелочная фосфатаза улучшала выживаемость, снижала системный пиковый уровень цитокинов и оксида азота и предотвращала повреждение печени и легких во время системного воспаления у мышей. У овец введение кишечной щелочной фосфатазы сопровождалось увеличением уровня плазменного интерлейкина-6 и улучшением газообмена во время фекального сепсиса, что также сопровождалось увеличением количества тромбоцитов у поросят с индуцированной эндотоксемией. Эти эффекты объясняются дефосфорилированием и, тем самым, детоксикацией липополисахаридов, которые играют ключевую роль в патогенезе сепсиса.

### **Клинические исследования с коровьей кишечной щелочной фосфатазой (biAP)**

Учитывая значимый противовоспалительный эффект в доклинических исследованиях и предполагаемый механизм, были инициированы исследования щелочной фосфатазы при сепсисе у мужчин. Первая biAP вводилась здоровым добровольцам и пациентам с тяжелым сепсисом для оценки фармакокинетических свойств и подтверждения безопасности [58]. Впоследствии была проведена II фаза многоцентрового клинического исследования у 36 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, госпитализированных в ОРИТ. Пациенты были рандомизированы в группы biAP или плацебо внутривенно в течение 24 часов. Не было отмечено статистически значимых эффектов biAP на плазменный уровень цитокинов или других системных воспалительных параметров, но в субпопуляции пациентов с ОПП были зафиксированы защитные эффекты [59]. В группе biAP значительно снизился средний уровень креатинина в плазме и экскреция с мочой маркера проксимального повреждения канальцев, глутатион-S-трансферазы A1. Кроме того, необходимость и продолжительность ЗПП, как правило, была меньше, кроме того, у пациентов без диагноза ОПП при рандомизации с меньшей вероятностью развивалось ОПП (**Рисунок 4**). Хотя эти данные не были статистически значимыми из-за небольшого числа пациентов исходя из этих результатов, почечное воздействие biAP было дополнительно изучено во II фазе клинического исследования. Опять же, 36 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком и признаками раннего ОПП были рандомизированы в группы biAP или плацебо внутривенно в течение 48 ч. В группе biAP отмечено снижение уровня эндогенного креатинина и меньшая потребность и продолжительность ЗПТ, что подтверждало ее почечно-защитные эффекты. Кроме того, инфузия biAP уменьшала экскрецию с мочой маркера почечного повреждения интерлейкина-18 и молекулы-1 повреждения почек по сравнению с плацебо [60].

### **Человеческая рекомбинантная щелочная фосфатаза**

Поскольку защитный эффект щелочной фосфатазы был продемонстрирован только у ограниченного числа пациентов, результаты должны быть подтверждены в более крупных исследованиях. Однако, введение коровьей кишечной щелочной фосфатазы человеку менее желательно из-за высокого риска возникновения иммунных реакций и проблем с губчатой энцефалопатией. Поэтому была разработана человеческая рекомбинантная щелочная фосфатаза (ResAP), которая является высокостабильным, биологически активным препаратом с полезными фармакокинетическими свойствами по сравнению с biAP. Защитный эффект ResAP был недавно продемонстрирован при воспалении почек, вызванного липополисахаридами и при некоторых формах ОПП *in vivo* [61]. Предварительные данные показывают, что вредные молекулы АТФ и АДФ, высвобождающиеся во время клеточного стресса, также являются объектами ResAP, поскольку быстро превращаются в цитопротективный аденозин.



**AKI** – острое почечное повреждение, **RRT** – заместительная почечная терапия, **biAP** – ко-рвовья кишечная щелочная фосфатаза

**Рисунок 4.** Потребность в ЗПТ и развитие ОПП после biAP у пациента с сепсисом

После этих обнадеживающих результатов, клиническая фармакология, безопасность и переносимость были оценены на здоровых добровольцах. В этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании на стадии фазы I, однократное и многократное в/в введение гесАР по возрастающей схеме хорошо переносились без каких-либо проблем безопасности [62]. В настоящее время эффективность гесАР исследуется в адаптивной, многоцентровой, фазе II клинического исследования у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП (NCT02182440). Это двухэтапное исследование будет включать 290 пациентов. В первой фазе исследования будет определена наиболее эффективная доза из трех разных доз гесАР, которые будут дополнительно исследованы во второй части исследования. В то время как эндогенный креатинин в течение первых 7 дней после начала введения гесАР является основной конечной точкой, также будут оценены заболеваемость, продолжительность ЗПТ в течение 28 дней и развитие ХБП в последующем. Также будут оценены различные клинические параметры, не связанные с почками.

## ЗПТ при тяжелом ОПП: обзор

### Введение

Нелеченное тяжелое ОПП у пациентов с тяжелыми заболеваниями связано с высокой смертностью и необходимостью проведения ЗПТ, которая представляет собой краеугольный камень терапии тяжелого ОПП. Однако, несмотря на драматическую эволюцию технологий ЗПТ, смертность при ОПП по-прежнему высока. В 2015 году мета-анализ 765 исследований показал, что суммарная частота развития ОПП в стационаре составила 22% у взрослых и 14% у детей и что глобальная смертность при ОПП, требующей ЗПТ, составила 46% [30]. Цель этого краткого обзора - описание эффективности и клинические показания для разных методов ЗПТ при тяжелом ОПП.

### Модальности: непрерывная ЗПТ и прерывистый гемодиализ

Различные модальности ЗПТ были и используются при лечении ОПП, включая непрерывную ЗПТ (continuous RRT (CRRT)), прерывистый гемодиализ (intermittent hemodialysis (IHD)), медленный низкоэффективный диализ (sustained low-efficiency dialysis (SLED)) и перитонеальный диализ (PD). Всемирный Обзор [26] показал, что CRRT является наиболее распространенной начальной модальностью у пациентов ОПП (80,0%), IHD (16,9%), PD и SLED (3,2%) (Таблица 3). По сравнению с другими модальностями, CRRT была рассмотрена как преобладающая форма ЗПТ в ОРИТ из-за точного контроля объема, коррекции КЩС и электролитного баланса и преимуществ по стабильности гемодинамики. Однако, несмотря на то, что у пациентов могут быть некоторые предвзятости в выборе, многие РКИ и мета-анализ не показали различий в смертности между CRRT и IHD [63-65]. Однако мета-анализ [66], опубликованный в 2013 году, сообщил, что CRRT ассоциируется с более низкой частотой диализной зависимости, чем IHD, что было подтверждено аналогичными результатами недавнего крупного когортного исследования [67]. Более высокая частота диализной зависимости показала, что реальная стоимость IHD может быть значительно выше, чем предполагалось ранее; в этом плане, CRRT может быть более рентабельным методом [68].

**Таблица 3.** Характеристики CRRT, SLED и IHD

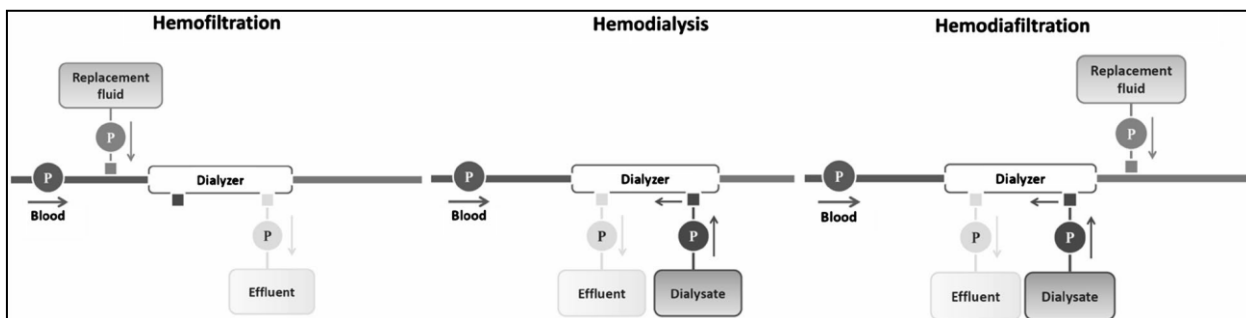
	<b>CRRT</b>	<b>SLED</b>	<b>IHD</b>
Модальность	CVVH/CVVHDF/CVVHD	SLED/SLED-f	IHD/IHD-f
Продолжительность сеанса	24 часа	6 – 12 часов	4 часа
Периодичность повторения	24 часа/ежедневно	3 – 6 раз в неделю	3 раза в неделю
Поток крови (мл/мин)	100 – 200	100 – 200	250 – 350
Доза диализата	20 – 25 мл/кг/час	100 – 300 мл/мин	500 – 800 мл/мин
Гемодинамический статус	Стабильный	Возможно стабильный	Нестабильный
Волемический контроль	+++	++	+
Доза гепарина	Высокая	Средняя	Низкая

**CRRT** - постоянная ЗПТ, **SLED** – медленный низкоэффективный диализ, **IHD** - прерывистый гемодиализ, **CVVH** - непрерывная вено-венозная гемофильтрация, **CVVHDF** - непрерывная вено-венозная гемодиализация, **CVVHD** - непрерывный вено-венозный гемодиализ, **SLED-f** - медленная низкоэффективная гемодиализация, **IHD-f** - прерывистая гемодиализация

### **Техника: гемофильтрация, гемодиализ и гемодиализация**

Если CRRT применяется при лечении пациента в ОРИТ, возникает вопрос о предпочтительной технике. Как показано на **Рисунке 5**, непрерывная гемофильтрация (конвективный клиренс растворенного вещества), гемодиализ (диффузионный клиренс растворенного вещества) и гемодиализация (комбинированный конвективный и диффузионный клиренс растворенного вещества) - являются основными методами очистки растворенных веществ при различных методах CRRT. До настоящего времени большинство клиницистов предпочитают гемофильтрацию или гемодиализацию у пациентов с ОПП, находящихся в критическом состоянии из-за убеждения, что конвективное разрешение может принести пользу пациентам вследствие лучшего удаления токсических воспалительных растворенных веществ со средне молекулярной массой. Несмотря на такие убеждения, ни одно из исследований не показало убедительного и устойчивого эффекта метода непрерывной гемофильтрации на уровень циркулирующих цитокинов по сравнению с непре-

рывным гемодиализом. Более того, недавний мета-анализ [69] не показал никакого эффекта непрерывной гемофильтрации в отношении смертности и диализной зависимости у пациентов с ОПП по сравнению с гемодиализом; напротив, непрерывная гемофильтрация сократила время до отказа фильтра на 7 часов. Таким образом, нет доказательств класса I по выбору методики CRRT, и есть несколько доказательств более низкого уровня, что диффузия (гемодиализ) может быть более щадящей методикой и поэтому может продлить срок службы контура циркуляции.



**Рисунок 5.** Схематическая иллюстрация непрерывных схем гемофильтрации, гемодиализа и гемодиафильтрации

### **Менее распространенные методы: медленный низкоэффективный диализ (SLED)**

Как показано в **Таблице 3**, SLED, относительно новая гибридная технология, сочетающая свойства как IHD, так и CRRT, представляет собой особую форму прерывистого диализа с низким уровнем диализата и кровотоком и длительной продолжительностью. Недавний мета-анализ [70], включивший 7 РКИ и 10 обсервационных исследований сообщили об умеренной тенденции в улучшении выживаемости при методике SLED у пациентов с ОПП (RR 0.86; 95% CI 0.74–1.00), хотя доказательства были слабыми из-за отсутствия существенных различий, когда РКИ рассматривались отдельно. Тем не менее, могут быть некоторые потенциальные преимущества SLED в целом. Во-первых, SLED может привести к более быстрой мобилизации пациентов и, возможно, приведет к сокращению длительности пребывания в ОРИТ и более быстрому выздоровлению. Во-вторых, короткая и гибкая продолжительность терапии может в некоторой степени уменьшить осложнения ЗПТ, такие как кровотечение, гипотония, волевическая перегрузка, которые могут быть при других методах ЗПТ. В-третьих, более короткая продолжительность ЗПТ ассоциируется с более низкой скоростью образования биопленки и загрязнения контура.

### **Перитонеальный диализ**

В прошлом, перитонеальный диализ не считался первым методом выбора ЗПТ при ОПП у взрослых. В настоящее время существует несколько РКИ, сравнивающих непрерывный перитонеальный диализ у пациентов с ОПП с IHD, CRRT или SLED, которые сообщают об аналогичных уровнях смертности и восстановления почек [71-73]. Недавний объединенный мета-анализ также сообщил о различии в смертности между перитонеальным диализом и другими методами ЗПТ [74]. Из-за отсутствия широкого использования в развитых странах и доказательной базы, существует необходимость в проведении более качественных исследований в этой важной области.

### **Выводы**

Хотя CRRT остается наиболее популярным методом ЗПТ у пациентов ОРИТ с тяжелым ОПП, при этом нет никаких доказательств в поддержку выгоды в плане смертности по

сравнению с другими методами ЗПТ. Однако, по сравнению с ИHD, некоторые крупные наблюдательные исследования сообщили о лучшем восстановлении функции почек у пациентов, которым проводилась CRRT, и что ИHD может отрицательно влиять на процесс восстановления функции почек при ОПП. Эффективность SLED и перитонеального диализа при ОПП должна быть оценена и подтверждена высококачественными исследованиями. В клинической практике рекомендовано проведение индивидуально-регулируемой терапии, а не фокусирование на каких-либо конкретных методах ЗПТ. В этой связи существует мнение, что CRRT может быть оптимальным методом ЗПТ у пациентов с ОПП с нестабильной гемодинамикой или тяжелой волемической перегрузкой. Напротив, ИHD может быть разумным выбором, когда пациенты становятся стабильными или переводятся из ОРИТ. Использование SLED может представлять разумную альтернативу CRRT в ОРИТ и быть разумной альтернативой ИHD за пределами ОРИТ.

### ***Положительный баланс жидкости в качестве индикатора для ЗПТ***

Введение жидкости является ключевым компонентом стратегии реанимации при лечении пациентов с гипотензией и шоком и может быть предусмотрено в отдельных фазах, допуская более четкое разграничение при терапевтической необходимости [75]. В большинстве случаев немедленная реанимация требует введения адекватных объемов жидкости и продолжения оценки и мониторинга гемодинамики и перфузии тканей [76]. На основе руководства по лечению сепсиса, целевая терапия включала начальные болюсы жидкости из расчета 30 мл/кг, с последующим поддерживающим объемом волемической нагрузки для поддержания адекватного сердечного выброса и перфузии тканей. Хотя было разработано несколько стратегий по тактике проведения инфузионной терапии, остается неясно, является ли какая-либо стратегия лучше [77]. Нет критериев дээскалации инфузионной терапии, и на практике введение жидкости часто продолжается, особенно при гемодинамической нестабильности. Конечным результатом является накопление жидкости, которое проявляется волемической перегрузкой. Несколько факторов способствуют накоплению жидкости, включая увеличение сосудистой проницаемости, изменение структуры гликокаликса и утечку плазменных белков в интерстициальное пространство с уменьшением онкотического давления [78]. Процесс осложняется, если почка страдает вследствие основного заболевания или вторично повреждена из-за гипотензии или нефротоксических агентов. Нарушение функции почек может быть не столь очевидным, так как уровень сывороточного креатинина может быть разбавлен большим объемом жидкости [11]. Волемическая перегрузка с пороговыми значениями, превышающими 10% от массы тела при поступлении, связана с дополнительным риском смертности у пациентов с или без ОПП [79]. Пациенты с волемической перегрузкой имеют повышенный риск развития ОПП [80, 81] с уменьшением степени восстановления функции почек [82]. Несколько исследований показали, что как величина, так и постоянство волемической перегрузки ассоциируется с худшими исходами, предполагающими, что профилактика и коррекция накопления жидкости являются изменяемыми факторами риска для улучшения выживаемости. Удаление избытка жидкости и оптимизация волемического баланса может снизить риск и улучшить результаты [80].

Как только состояние пациента улучшается, накопленная жидкость начинает удаляться главным образом путем увеличенного диуреза [83]. Однако, если течение заболевания осложняется дополнительными эпизодами ухудшения, накопление жидкости продолжает нарастать, вызывая вредные последствия [84]. *Salinas et al.* [85] показали, что компьютеризованная поддержка принятия решений при лечении пациентов с ожогами привело к уменьшению объема вводимой жидкости, меньшему накоплению жидкости и улучшению выживаемости. Аналогичным образом достигается отрицательный баланс жидкости у пациентов с острым повреждением легких, что было связано с лучшими исходами [86]. Поэтому необходимо, чтобы стратегия инфузионной терапии включала фазу

деэскалации для оптимизации волемического баланса [87]. Мы использовали CRRT для достижения и поддержания адекватного баланса жидкости в этих условиях [88-90]. Мы рекомендуем ежечасный учет баланса жидкости для поддержания перфузии тканей регулированием объемом инфузии и удалением избытка жидкости в сочетании с вазопрессорной и инотропной поддержкой. Методика CRRT снижает нагрузку на почки, позволяет избежать пагубных последствий агрессивного использования мочегонных препаратов и оптимизировать волемический объем путем создания дополнительного внутрисосудистого пространства для обязательного введения нутриентов и лекарственных препаратов. Эта регулирующая роль CRRT снижает временной интервал отлучения от ИВЛ и позволяет избежать осложнений, связанных с длительной волемической перегрузкой. Добавочная CRRT-терапия является жизнеспособным вариантом лечения у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Этот метод следует рассматривать у пациентов, у которых накопление жидкости происходит на фоне уже нарушенной функции почек.

### **ИHD у шоковых пациентов**

После более чем 20-ти летней напряженной дискуссии, по-прежнему сохраняются споры в отношении точки приложения непрерывной или прерывистой методики ЗПТ (CRRT или ИHD) при лечении ОПП в ОРИТ. Цель этого спора в основном касается толерантности к прерыванию терапии у шоковых пациентов и ассоциированных осложнений, таких как, отсроченное восстановление почек или смерть. При всем этом KDIGO договорилось, что эти два метода могут использоваться в ОРИТ для лечения ОПП "в качестве комбинированной терапии" [91]. Вопрос дебатов остается для пациентов с гемодинамической нестабильностью, требующих проведения ЗПТ. В этой связи международные руководства рекомендуют использовать непрерывную терапию (KDIGO), в то время как во французских руководствах обе методики рассматриваются как равнозначные [92].

В многочисленных ранних исследованиях сравнивались обе методики. Большинство из них были нерандомизированными, ретроспективными исследованиями с противоречивыми результатами. Многие методологические смещения исключали достоверность информации. В настоящее время мы знаем, что гемодинамическая толерантность может быть значительно улучшена с помощью конкретных настроек при проведении ИHD у пациентов, находящихся в критическом состоянии [93]. Эти настройки включают индивидуализированную настройку количества ультрафильтрации относительно баланса жидкости, некоторую модификацию диализата (обогащение натрием и мягкая гипотермия) и продолжительность процедуры более 4 часов. *Schortgen et al.* [93] сообщили об улучшенной гемодинамике при этих настройках. Эти результаты были подтверждены в проспективных рандомизированных исследованиях, включая пациентов с шоком [64]. Имея в виду, что число рандомизированных пациентов с шоком, довольно незначительное, ни одно проспективное исследование не сообщает о каких-либо гемодинамических неблагоприятных исходах при использовании прерывистой модальности ЗПТ. На сегодняшний день было опубликовано шесть проспективных рандомизированных исследований, некоторые из которых, включали в том числе, пациентов, находящихся в шоковом состоянии. Исключая одно исследование с групповым дисбалансом, все остальные не обнаружили существенных различий в смертности или восстановлении почечной функции при сравнении прерывистой и непрерывной модальности ЗПТ. Эти данные поддерживаются результатами нескольких мета-анализов, объединяющих вышеупомянутые исследования. Следует отметить, что непрерывные методы не лишены гемодинамических побочных эффектов. В исследовании *RENAL* [94] проводилось сравнение двух методик диализа у пациентов ОРИТ, в группе пациентов, которым проводился низкодозный диализ, было отмечено не менее 24% аритмий, что приводило к гемодинамической нестабильности.

Что касается восстановления почек, анализ довольно сложный. Согласованного определения и оценки нет и, обычно учитывается длительность пребывания в ОРИТ или

стационарном отделении, которое может быть относительно коротким. Обычно определение основано на необходимости проведения методов ЗПТ. Однако отсроченное восстановление почек и смерть представляет собой два конкурентных риска. Хотя предполагаемые сравнительные исследования отрицательны с учетом восстановления функции почек, ретроспективные исследования сообщают о более высокой почечной зависимости при проведении методик ЗПТ прерывистой модальности. Нерандомизированный дизайн приводил к дисбалансу между группами. Тяжелым пациентам с высокой смертностью проводился CRRT, в то время как ИHD был проведен у менее тяжелых пациентов. Таким образом, увеличивается риск стать зависимым от диализа в группе с самой низкой смертностью, т. е. в группе ИHD.

Наконец, наилучшим образом объяснить несоответствие между этими двумя методиками может мировая практика. Основываясь на результатах опросника, похоже, что ИHD обычно назначается нефрологами и контролируется сестринским персоналом отделения гемодиализа, в то время как CRRT и мониторинг находится в ведении команды интенсивной терапии [95]. При этой организации можно предположить, что доступность ИHD, а также опыт команды ОРИТ в проведении данной методики не подходит для большинства пациентов ОРИТ, независимо от качества ИHD.

В заключении мы могли бы объединить рекомендации двух последних руководств [91, 94] в одном предложении: «непрерывные и прерывистые методики ЗПТ могут использоваться равнозначно как дополнительные методы лечения, с учетом их доступности и опыта команды».

## **НСО - мембраны при сепсисе**

### **Введение**

Выделение про-и противовоспалительных цитокинов из активированных иммунных клеток является ключевой особенностью воспаления и имеет жизненно важное значение для клиренса и ослабления действия патогенов и восстановления поврежденных тканей. Неконтролируемый или несбалансированный выброс таких цитокинов может быть вредным. В сущности, подавляющий воспалительный ответ на операцию, травму и инфекцию является основной причиной повреждения органов и смерти у пациентов, находящихся в критическом состоянии [96]. Удаление цитокинов путем экстракорпоральной очистки крови - потенциальный терапевтический вариант для улучшения результатов у септических пациентов [97]. Методы такой очистки крови включают в себя большеобъемную гемофильтрацию, плазмосорбцию, плазмофильтрацию, комбинированный метод плазмфильтрации и сорбции и использование мембран НСО (НСО-гемофильтрация/гемодиализ). Из этих методов НСО-гемофильтрация/гемодиализ представляется особенно эффективным для достижения высокого клиренса цитокинов [98]. Мы описываем биохимические и клинические эффекты этой технологии.

### **Характеристики мембран НСО**

Проницаемость мембраны определяется молекулярным весом (в кДа) молекул с коэффициентом просеивания (SC) 10% через мембрану. Обычная проницаемость мембраны приблизительно 30 кДа, то есть только около 10% цитокинов средней молекулярной массы (например, TNF- $\alpha$ , 26 кДа) теоретически проникали бы через такие фильтры. В действительности, коэффициент просеивания значительно ниже, что означает, что удаление цитокинов во время стандартного сеанса ЗПТ незначительно [98]. Напротив, НСО-мембраны имеют проницаемость 60-100 кДа, что примерно в два раза больше, чем в обычных мембранах. Систематический обзор исследований *ex vivo* пришел к выводу, что при НСО-гемофильтрации достигается больший средний клиренс IL-1 $\beta$  (в 1,4 раза), IL-6 (в десять раз) и TNF- $\alpha$  (в 60 раз), чем при стандартной гемофильтрации. Кроме того, за исключени-

ем TNF- $\alpha$ , НСО-геофильтрация значительно улучшает клиренс цитокинов в экспериментах на животных и человеке [99, 100].

Клиренс цитокинов обоснован не только молекулярной массой и свойствах мембран, а также, на подтвержденных результатах предыдущих исследований *ex vivo* по интенсивности и механизму (диффузия по сравнению с конвекцией) клиренса [101, 102]. По сравнению с гемодиализом (диффузный клиренс), более высокий клиренс IL-1ra, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  достигается при гемофильтрации (конвективный). Увеличенный клиренс цитокинов можно ожидать при более высоких скоростях ультрафильтрации/диализата. В добавление к улучшенному удалению цитокинов во время гемофильтрации, сопутствующая потеря белков, таких как альбумин, вызывает беспокойство. Фактически, клиренс альбумина может составлять 10 мл/мин во время гемофильтрации [102]. Однако такие потери альбумина можно легко восполнить инфузией раствора альбумина.

### Удаление цитокинов через мембраны НСО: клинические эффекты

До настоящего времени было проведено лишь несколько небольших исследований по клинической эффективности мембран НСО у септических пациентов (Таблица 4). Клиренс цитокинов и тяжесть заболевания были оценены у 24 пациентов с септическим ОПП, рандомизированных в группу непрерывной вено-венозной гемофильтрации (CVVH) и группу непрерывного вено-венозного гемодиализа (CVVHD) [103]. Кроме того, были изучены клинические и биохимические эффекты скорости ультрафильтрации и скорости потока диализата. По сравнению с CVVHD больший клиренс IL-6 достигался при проведении CVVH. Независимо от модальности, более высокая скорость потока приводила к увеличению клиренса IL-6 и IL-1ra. В целом, балл по шкалам APACHE II и MODS уменьшился через 24 часа, однако без существенной разницы между группами CVVH и CVVHD.

**Таблица 4.** Клиренс цитокинов, клиренс альбумина и клинические эффекты ЗПТ при использовании НСО-мембран

Автор, год	Кол-во пациентов	Методика ЗПТ	Qf или Qd (л/час)	Проницаемость (кДа)	Клиренс цитокинов	Клиренс альбумина	Клинические эффекты
Morgera et al. [103]	24	CVVH против CVVHD	Qf 1 против 2.5 Qd 1 против 2.5	60	Большой клиренс IL-1ra при CVVH. Более высокие Qf или Qd увеличили клиренс IL-6 и IL-1ra	Самый высокий при CVVH 2,5 л/ч	Общее снижение показателей APACHE II и MODS. Нет разницы между группами
Morgera [235]	30	CVVH	Qf 2.5	30 против 60	Большой клиренс IL-6 и IL-1ra при фильтре 60 кДа	Уровни плазменного альбумина не зависят от проницаемости	Снижение дозирования норадреналина при фильтре 60 кДа
Haase et al. [104]	10	IHD	Qd 18	20 против 60	Большой клиренс IL-6 и IL-8 и IL-10 при фильтре 60 кДа	Уровни плазменного альбумина не зависят от проницаемости	Тенденция к увеличению САД и снижению дозы вазопрессора при фильтре 60 кДа

**Qf** - скорость ультрафильтрации, **Qd** - расход диализата, **CVVH** - непрерывная вено-венозная гемофильтрация, **CVVHD** - непрерывный вено-венозный гемодиализ, **IHD** - прерывистый гемодиализ

В рандомизированном контролируемом исследовании, 30-ти пациентов с септическим ОПП были рандомизированы в группу НСО-CVVH (n = 20; 60 кДа) или в группу обычной CVVH (n = 10; 30 кДа) с замещением объема после фильтра 2,5 л/час в обеих



группах [9]. Через 48 часов уменьшение плазменных уровней IL-6, IL-1ra и СРБ наблюдалось в группе НСО. Кроме того, пациенты в группе НСО-СVVН, имели значительно более низкие показатели по шкале SAPS II и дозы вазопрессоров через 48 ч, предполагая, что клиническое преимущество связано с удалением цитокинов.

В первом перекрестном исследовании сравнивался НСО-фильтр с обычным фильтром во время ИHD у 10 септических пациентов с ОПП [104]. Больше снижение плазменных уровней IL-6, IL-8 и IL-10 наблюдалось через 4 часа при НСО-ИHD, без разницы в уровне IL-18, удаления мочевины и альбумина. Интересно, что наблюдалась тенденция к увеличению САД и снижению доз вазопрессоров после 4-х часового сеанса НСО-ИHD.

Была предложена вероятная связь между сепсис-индуцированным высвобождением воспалительных медиаторов (например, цитокинов), активацией апоптоза и органным повреждением [105, 106]. Приведет ли удаление цитокинов к клиническим преимуществам - необходимо еще изучить. Недавнее РКИ (Clinical Trials.gov Идентификатор: NCT00912184) завершено рандомизацией 76 пациентов с целью сравнения необходимости в вазопрессорах при НСО (100 кДа) CVVН или стандартной (30 кДа) CVVН. В подгруппе пациентов, зарегистрированных в этом исследовании, проапоптотическая активность плазмы была сравнена между двумя этими группами [107]. На начальном этапе, апоптотическая активность в плазме пациентов с ОПП была, очевидно, обусловлена фрагментацией ДНК, активностью каспазы-3 и фосфатидилсерина на клеточных мембранах. После 24 ч, значительно меньшее воздействие фосфатидилсерина было продемонстрировано в группе НСО, тогда как разницы в фрагментации ДНК или активности каспазы-3 отмечено не было. В течение 3-х дневного периода оценки никаких серьезных изменений в апоптотической активности не наблюдалось в обеих группах. На основании этих данных, влияние удаления цитокинов на апоптоз и повреждение органов остается неопределенным и должно быть изучено в будущем.

### **Вывод**

Очистка крови через фильтры НСО была безопасно использовано у септических пациентов с ОПП, что позволило эффективно удалять цитокины из циркуляции. Гемофильтрация увеличивает клиренс цитокинов больше, чем гемодиализ, но также приводит к большей потере альбумина. Клинические преимущества очистки крови через фильтры НСО у септических пациентов необходимо определить в более крупных исследованиях.

### **Сосудистый доступ для ЗПТ в ОРИТ**

Для лечения тяжелого ОПП и необходимости ЗПТ часто требуется обеспечение центрального венозного доступа. Не туннелированные, без оболочки, временные, относительно крупные центральные венозные катетеры используются для этой цели в условиях ОРИТ. Хороший сосудистый доступ должен уменьшать риск механических осложнений во время катетеризации, ограничивать риск поздних инфекционных или тромботических осложнений после введения катетера и обеспечивать адекватный поток крови при проведении ЗПТ.

Подключичный венозный доступ не должен использоваться, когда это возможно, так как существует повышенный риск тромбоза при использовании катетеров большого размера для катетеризации вен малого диаметра. В этом контексте правая яремная вена исторически считается золотым стандартом для сосудистого доступа. Катетеризации бедренной вены следует избегать или рассматривать только в крайнем случае в экстренных ситуациях. Эта слабая рекомендация была основана на основополагающем исследовании, в котором риск катетер-ассоциированной инфекции кровотока экспоненциально возрастал после 7 суток среди пациентов, нуждающихся в проведении острого гемодиализа [108]. Следует отметить, что это исследование не было рандомизировано и выполнено вне

ОРИТ. Однако, пациенты общих отделений во многих отношениях отличаются от пациентов, находящихся в критическом состоянии, в связи с чем возникает вопрос, могут ли эти рекомендации быть экстраполированы на пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии.

Чтобы исследовать, какой сосудистый доступ лучше всего подходит для острой ЗПТ в ОРИТ, наша группа провела первое крупное рандомизированное многоцентровое исследование, сравнивающее катетеризацию внутренней яремной и бедренной вены в ОРИТ. Это исследование *CATHEDIA* [109-112] было направлено на сравнение рисков при яремной и бедренной катетеризации:

1. риск катетерной инфекции,
2. риск механических осложнений,
3. риск тромбоза,
4. риск дисфункции катетера и качество ЗПТ.

Кроме того, были изучены эпидемиология инфекционного риска в зависимости от методики ЗПТ и случаи повторной катетеризации. Основные выводы исследования *CATHEDIA* приведены в таблице 5.

**Таблица 5.** Основные результаты исследования *CATHEDIA*

Ссылка	Дизайн	Исследуемый результат	Ключевые моменты
[2]	РКИ, параллельное	Катетерная инфекция	Риск катетерной инфекции аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	РКИ, параллельное	Катетерная инфекция	Катетеризация ВЯВ может быть предпочтительнее у пациентов с ожирением
	РКИ, параллельное	Тромбоз	Риск тромбоза аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	РКИ, параллельное	Тяжелое механическое повреждение	Без ультразвукового контроля катетеризация БВ безопаснее, чем ВЯВ
[3]	РКИ, параллельное	Катетерная дисфункция	Риск дисфункции аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	Когортное	Катетерная дисфункция	Правая сторона тела должна быть предпочтительной для катетеризации ВЯВ
	РКИ, кластерное	Качество диализа	Коэффициент снижения мочевины аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	Когортное	Качество диализа	Для кровотока >200 мл/мин, яремная вена лучше
[4]	Когортное	Катетерная колонизация	Длина катетера при катетеризации БВ должна быть >25 см
	Когортное	Катетерная колонизация	Риск инфекции не возрастает при гемодиализе
[5]	Когортное	Катетерная колонизация	Риск инфекции возрастает при гемофильтрации
	РКИ, перекрестное	Катетерная инфекция	Риск катетерной инфекции аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	РКИ, перекрестное	Качество диализа	Коэффициент снижения мочевины аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ
	РКИ, перекрестное	Катетерная дисфункция	Риск дисфункции аналогичен при катетеризации ВЯВ и БВ

**ВЯВ** – внутренняя яремная вена, **БВ** – бедренная вена

В целом, результаты исследования *CATHEDIA* предполагают, что лучший выбор сосудистого доступа может зависеть от нескольких факторов, не зависящих от пациента, таких как, опыт врача и доступность ультразвукового сопровождения. В подавляющем большинстве случаев бедренный и яремный доступы будут иметь схожий риск осложнений и аналогичное качество диализа. Однако есть некоторые исключения, при которых интенсивист может выбрать определенный доступ: катетеризация правой ВЯВ может быть предпочтительнее для проведения большеобъемной ЗПТ, если кровотока выше 200 мл/мин, следует избегать катетеризации БВ при ИМТ >28 кг/м<sup>2</sup>, если место пункции БВ

инфицировано или если пациент находится на амбулаторном лечении; следует избегать катетеризации ВЯВ в случае наложенной трахеостомы, или если место пункции ВЯВ инфицировано.

Управление диализным катетером является важным фактором успеха ЗПТ в ОРИТ. Тип катетера и манипуляции, особенно в месте пункции и катетера (промывки, замки), влияет на качество ЗПТ и риск катетерной дисфункции. Эпидемиология катетеров, используемых для ЗПТ очень похожа на более изученную эпидемиологию катетеров, используемых для введения лекарств, хотя частота тромбоза при использовании диализных катетеров ниже, возможно вследствие антикоагуляции. Следовательно, тот же комплекс должен быть реализован, чтобы ограничить риск потенциально серьезных осложнений. Это включает процедуры по контролю за инфекцией, обучение и обеспечение более безопасного сосудистого доступа с помощью ультразвука (в реальном времени), удаление ненужных катетеров, оптимальная дезинфекция кожи и уход за катетером с использованием спиртового 2% хлоргексидина или спиртового повидон-йода в случае противопоказаний к применению хлоргексидина. Следует отметить, что катетеры не следует удалять после предопределенного временного интервала, чтобы предотвратить риск инфицирования [109].

В течение последнего десятилетия появились новые данные в отношении сосудистого доступа, основанные на доказательной базе. Мы надеемся, что эти результаты будут способствовать предотвращению потенциально предотвратимых осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи, обеспечивая при этом более высокое качество помощи у этой тяжелой категории пациентов в ОРИТ.

## **ОПН как проявление системных заболеваний**

У 10-20% пациентов с ОПН, не связанной с обструкцией или гиповолемией, ОПН развивается вследствие системного заболевания, затрагивая главным образом мелкие сосуды и гломерулы. Обычно имеет место ассоциированный острый канальцевый некроз (АТН). Макропротеинурия, альбуминурия, гематурия и экстраренальные признаки, поражающие кожу, суставы, нейроны или легкие, могут насторожить врача, что клиническая картина сильно отличается от обычного ОПН, наблюдаемого в ОРИТ, и позволяет заподозрить АТН. Основные диагнозы - это быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN), тромботические микроангиопатии (ТМА), эмболия кристаллами холестерина и катастрофический антифосфолипидный синдром [36]. Для подтверждения RPGN необходим обширный иммунологический скрининг: (1) антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), (2) антитела к синдрому Гудпасчера (*гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране в сочетании с гемофтизом и легочным гемосидерозом*) (анти-GBM антитела), (3) антинуклеарные антитела (ANA) и анти-ДНК-антитела, криоглобулинемия, (4) комплементы С3 и С4. Для назначения соответствующей терапии, которая должна быть начата незамедлительно, может потребоваться выполнение биопсии почек [36]. Для ТМА характерны анемия, ретикулоциты, шистоциты, увеличение ЛДГ, низкий уровень гаптоглобина и тромбоцитов. Диагностический скрининг включает анализ кала для выявления Шигатоксин-продуцирующей *E coli*, ПЦР-анализ для выявления шигатоксина, определение плазменного уровня ADAMTS-13, а также альтернативный путь исследования комплемента (С3, С4, фактор H, I и MCP, фактор B) и антифосфолипидные антитела.

RPGN характеризуются острой гломерулярной экстракапиллярной пролиферацией и отложением фибрина в комбинации с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. При иммунофлюоресценции можно наблюдать различные закономерности: линейное осаждение IgG вдоль основной мембраны клубочков при синдроме Гудпасчера; гранулированное осаждение IgG и С3 при волчанке, криоглобулинемия при эндокардите; депонирование IgA при геморрагическом васкулите Геноха-Шонлейна; и отсутствие значительных иммунных отложений при ANCA-ассоциированном васкулите. Необходимо

агрессивное лечение высокими дозами стероидов, проведение плазмообмена использование циклофосамида, для предотвращения опасных для жизни осложнений и улучшения почечного прогноза. Самый плохой прогноз со стороны почек и пациентов ассоциируется с уровнем креатинина при госпитализации более 500 мкмоль/л, потребностью в гемодиализе и полунунными поражениями 100% клубочков. Было показано, что при ANCA-ассоциированном васкулите, плазмообмен, при сравнении с высокими дозами стероидов, улучшает функцию почек и прогноз со стороны почек, без улучшения выживаемости [113]. Совсем недавно было показано, что ритуксимаб дает аналогичные результаты по сравнению с циклофосамидом при легкой или средней степени тяжести заболевания.

При ТМА с острой почечной недостаточностью возможны различные механизмы развития заболевания: индуцированный шигатоксином гемолитический уремический синдром (HUS), нетипичный HUS, более редкая тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) с низкой активностью ADAMTS-13. ТМА также может быть связана с лекарственными препаратами (бевацизумаб, ингибиторы кальциневрина, гемцитабин, митомицин С), системной инфекцией, системным раком, тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом, злокачественной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями (системный склероз, волчанка, CAPS), с гемопоэтическими стволовыми клетками или трансплантацией органов. Дифференциальный диагноз достаточно сложен у взрослых. Клинические признаки многочисленны, включая почечную недостаточность, гипертонию, боль в животе и диарею, головные боли и судороги, инфаркт миокарда и кардиомиопатию. При проведении биопсии почек выявляются микротромботические поражения в клубочковых капиллярах и/или артериолах, двойной контурный рисунок, и при наиболее тяжелых формах - участки кортикального некроза. В большинстве случаев плазмообмен должна быть начат быстро, обычно с обменом плазмы 60 мл/кг/ день до нормализации количества тромбоцитов. Если диагностируется ТТП, следует рассмотреть возможность приема ритуксимаба при отсутствии быстрой нормализации количества тромбоцитов. Если диагностируется комплемент-опосредованный HUS, следует назначать экулизумаб. В случаях индуцированного шига-токсином HUS нет доказательств эффективности плазмообмена, стероидов или экулизумаба [114], хотя есть некоторые сообщения, что экулизумаб следует назначать в самых тяжелых формах [115]. В любом случае важно строго контролировать уровень АД, поскольку гипертония как таковая оказывает влияние на микрососудистые поражения и играет отягчающую роль в развитии HUS.

В заключение, ОПН в ОРИТ не всегда связана с острым канальцевым повреждением. ОПН также может быть связана с системными заболеваниями, которые необходимо быстро диагностировать с целью назначения специфического лечения, что способствует улучшению прогноза со стороны почек и пациента.

## **Печень и почки: взаимоотношение**

### **Определения**

Традиционно все пациенты с почечной дисфункцией и заболеваниями печени классифицировались как гепаторенальная недостаточность с мрачным прогнозом. При этом не предлагалось дальнейших терапевтических вмешательств. К счастью, все меняется, и мы стали более изящными как в наших определениях, так и в лечении пациентов с почечной дисфункцией.

Новые определения, описанные *Wong u Angeli*, [116, 117], четко осознают важность использования определений RIFLE и ADQI при разграничении гепаторенальной недостаточности типа 1 и 2. ОПП при циррозе определяется как повышение уровня креатинина более чем на 50% от исходного уровня или повышение более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, при этом гепаторенальная недостаточность типа 1 является специфической формой ОПП. ХБП определяется как СКФ <60 мл/мин в течение более 3-х месяцев и

говорит о том, что гепаторенальный синдром типа 2 является конкретной формой ХБП. Еще одна дополнительная категория ОПН на фоне ХПН - это увеличение креатинина более чем на 50% от базового уровня или более чем на 26,5 мкмоль/л менее чем за 48 часов у пациента с СКФ <60 мл/мин в течение более 3-х месяцев.

### **Патофизиология**

Классическим описанием гепаторенальной недостаточности является развитие артериальной и спланхотической вазодилатации, вызывающей относительное уменьшение эффективного объема крови. Это приводит к активации вазоконстрикторных систем (ангиотензин, альдостерон), изменению почечной ауторегуляции, внутривисцеральной вазоконстрикции и задержке натрия [118]. Сопутствующие факторы при ХБП и поражении печени - это паренхиматозные почечные заболевания, диабетическая, гипертоническая и иммунологическая патология. Асцит в большом объеме и связанная с ним внутрибрюшная гипертензия может способствовать снижению давления перфузии в почках, приводя к дальнейшему повреждению (ОПН на фоне ХПН). В подгруппе больных с циррозом печени, легочная венозная гипертензия приводит к объемной волевической перегрузке и повышению давления в правых отделах сердца, что может также способствовать как ХПН, так и ОПН на фоне ХПН.

### **Диагностические трудности**

Одна из проблем уровня креатинина для определения ОПН при циррозе - это неэффективность креатинина для определения СКФ. Корреляция между расчетной СКФ и золотым стандартом СКФ (*EDTA* или *iohexol*) является плохой из-за комбинации снижения продукции креатина и уменьшения мышечной массы тела. Недавние исследования показали, что только 30% пациентов в группе пациентов, у которых СКФ, определенная золотым стандартом, составляла менее 60 мл/мин, были идентифицированы при использовании расчетных формул. Нормальный уровень креатинина при циррозе, вероятно, составляет около 65 мкмоль/л, по сравнению со стандартным нормальным диапазоном [119].

Диагностические критерии гепаторенальной недостаточности на фоне ОПН включают диагноз ОПН, отсутствие реакции на вмешательство более 48 ч, отсутствие шока, недавнее использование нефротоксинов или контрастных препаратов и макроскопические признаки паренхиматозного повреждения (отсутствие протеинурии >500 мг/сут, отсутствие микрогематурии и нормальный результат при УЗИ почек). При использовании этих критериев диагноз гепаторенальной недостаточности, вероятно, будет достаточно редким.

Различные биомаркеры были рассмотрены в недавнем исследовании *Belcher et al.* [120], NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP, протеинурия и натрий в моче - все имели диагностическую ценность для разделения преренального ОПН, гепаторенальной недостаточности и острого канальцевого некроза. Площадь под кривой была оптимальной: >0,7 для NGAL, IL-18 и протеинурии, и только 0,56 для натрия в моче. Низкий уровень протеинурии также был значимым предиктором развития ОПН [119].

Этиология ОПН была изучена в двух исследованиях четкого воздействия на прогноз; худшая 3-месячная выживаемость наблюдалась при гепаторенальной недостаточности (15%), тогда как при гиповолемии - 46%, а при инфекции - 31% [121].

### **Тактика ведения**

Тактика ведения при гепаторенальной недостаточности была изящно описана в статье *Angeli et al.*; стадия 1 ОПН должна сопровождаться (1) исключением всех предполагаемых нефротоксических препаратов, (2) коррекцией гиповолемии, (3) лечением сепсиса, (4) отменой мочегонных препаратов при развитии гипонатриемии. При развитии 2 и 3 стадии ОПН (1) прекращается введение диуретиков, если они до этого не были отменены, (2) в течение 2-х дней следует вводить альбумин в дозе 1 г/кг. Если пациент в последующем

отвечал критериям гепаторенальной недостаточности, следует назначать вазопрессоры. Объем должен быть восполнен, если пациент был изначально обезвожен. Клинически сложно определить волевический статус, в связи с чем, рекомендовано использование эхокардиографии, чтобы определить волевический статус и избежать объемной перегрузки или чрезмерного введения жидкости, которые столь же вредны, как гиповолемия.

Назначение вазоконстрикторов только на стадии 2 и 3 может быть поставлено под сомнение с учетом работы *Krag et al.* [123], которая продемонстрировала положительное влияние на расчетную СКФ, почечный кровоток, клиренс натрия с мочой и клиренс жидкости при назначении вазопрессоров при асците на фоне цирроза печени, но не ОПП. Эти данные вместе с данными о большей вероятностью терапевтического ответа, наблюдаемого при более низких уровнях креатинина, подразумевают более раннее назначение вазоконстрикторов, хотя это не лишено потенциальных побочных эффектов мощного вазоконстриктора. Альбумин рекомендован всем пациентам с ОПП и имеет преимущество при сепсисе вследствие спонтанного бактериального перитонита, не продемонстрировав преимущества при сепсисе другой этиологии [124].

Данные в пользу использования сосудосуживающих препаратов и альбумина поддерживаются Кокрановским обзором и данными исследовательской группы по терлипрессину (аналог вазопрессина), которые показали, что купирование симптомов гепаторенальной недостаточности зависит от тактики лечения, тогда как выживаемость связана с алкогольной этиологией гепатита, оценкой по шкале MELD (шкала модели конечной стадии заболевания печени) и уровня креатинина [125]. Обычно используется терлипрессин, с начальной дозой 0,5 мг каждые 6 часов с увеличением до 1 мг через 6 часов. *Duvoux et al.* показал ответ на норадреналин, а РКИ продемонстрировало эквивалентность при сравнении норэпинефрина и терлипрессина, при этом предикторами исходов были клиренс креатинина при рандомизации, среднее артериальное давление и уровень ренина [126]. Глюкокортикоидная терапия с N-ацетилцистеином (НАС) или без него при лечении алкогольного гепатита ассоциировалась с низким уровнем гепаторенальной недостаточности в группе НАС [127].

Другие терапевтические варианты должны учитывать вредные эффекты повышенного внутрибрюшного давления, приводящие к снижению давления перфузии в почках и способствующие развитию ОПП. Лечение может заключаться в увеличении САД или проведении малообъемного лапароцентеза для снижения внутрибрюшного давления. Данные *Umgeleter et al.* [128] продемонстрировали снижение креатинина после данной манипуляции. При дренировании асцита следует соблюдать осторожность для предотвращения дальнейшей центральной гиповолемии при уменьшении внутрибрюшного давления и последующей спланхотической вазодилатации, что может быть достигнуто либо введением альбумина или терлипрессина [129].

У пациентов, которые не реагируют на вазоконстрикторную терапию, следует рассмотреть вопрос о ЗПТ. Раннее проведение ЗПТ было предложено для улучшения результатов, что особенно уместно и при циррозе печени, учитывая, что нарушение креатинина отражает СКФ. Кроме того, ранняя ЗПТ позволяет контролировать уровень натрия в плазме и позволяет предотвратить критическую гипонатриемию, которая наряду с гиперамонемией может способствовать значительному ухудшению уровня сознания.

## Результат

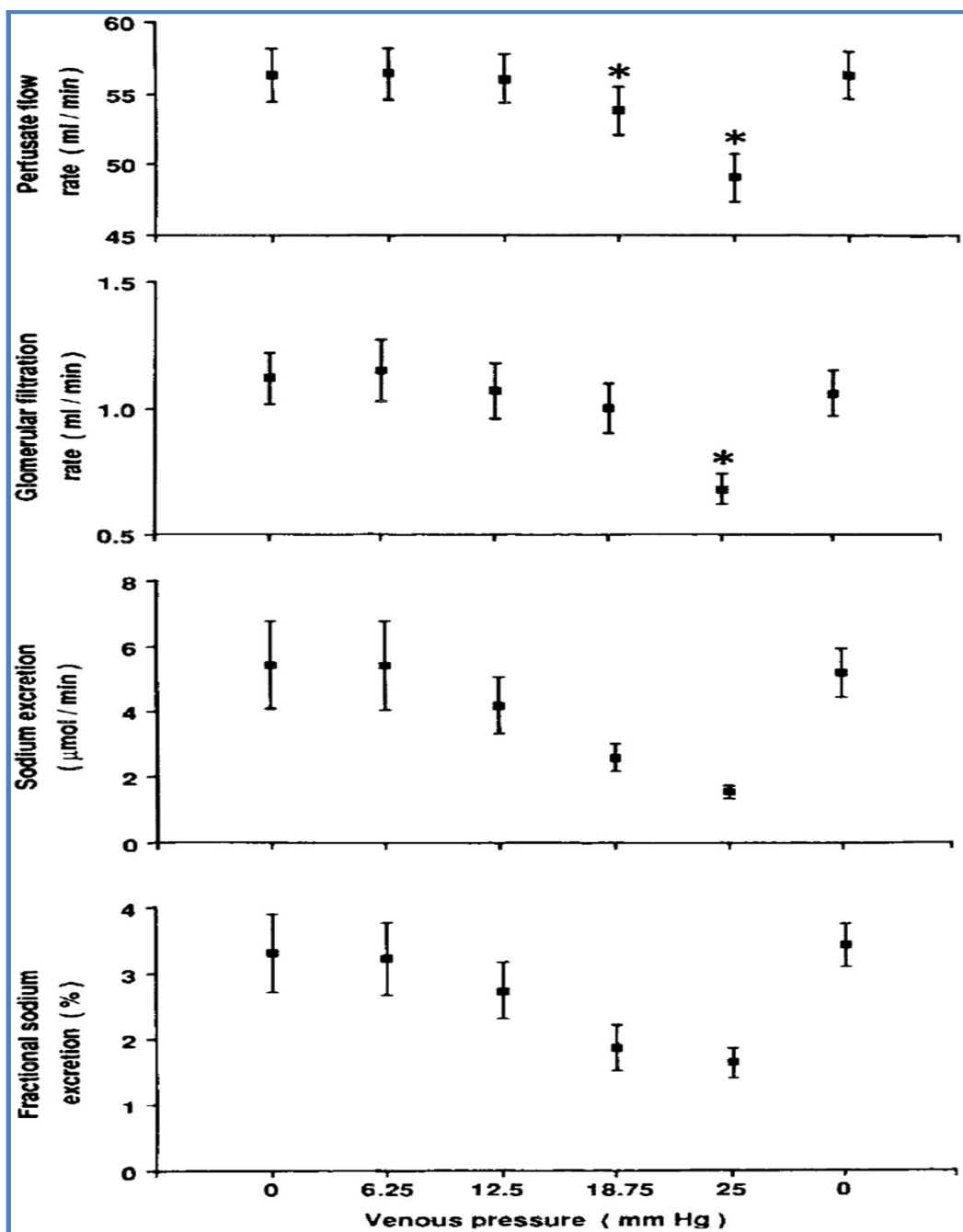
Развитие ОПП или ОПН на фоне ХПН четко ассоциируется с повышенной смертностью и органной недостаточностью по шкале CLIF (*the Chronic Liver Failure*), которая включает креатинин, билирубин, статус коагуляции, параметры кровообращения и дыхания [130]. Усовершенствованная шкала CLIF-C дополнительно включает уровень лейкоцитов и возраст [131]. Предикторами смертности (30 дней) при циррозе печени и ОПП являются среднее артериальное давление, тяжесть поражения печени по шкале MELD, спонтанный

бактериальный перитонит и количество органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность [132].

### **ОПН как свидетельство остановки сердца**

У пациентов с острой сердечной недостаточностью есть высокий риск развития почечной недостаточности при кардиоренальном синдроме 2-го типа (острая сердечная недостаточность, влияющая на функцию почек). Более того, острый кардиоренальный синдром связан с плохими исходами у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Системная гемодинамика уже давно считается центральным компонентом при ухудшении функции почек, связанной с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью [133]. Исторические физиологические исследования подчеркнули роль венозного застоя. Увеличение ЦВД во время поддержание артериального давления ассоциируется с падением почечного кровотока, снижением СКФ и анти натриурезом [134] (**Рисунок 6**). Совсем недавно было показано, что уровень ЦВД ассоциируется с риском развития ОПН у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в отличии от сердечного индекса или артериального давления. *Legrand et al.* также отметили, что повышение ЦВД было связано с риском ухудшения функции почек у пациентов с тяжелым сепсисом, особенно при ЦВД выше 12 мм рт ст. [135]. *Herrler et al.* в дальнейшем подчеркнули роль увеличения удельного давления в почках, показав, что индуцированный капсульный сброс давления смягчает и предотвращает развитие функционального и структурного почечного повреждения после почечной ишемии-реперфузии [54]. Однако влияние венозного застоя в почках может, однако, быть и вне изменений функции почек (уменьшение расчетной СКФ или повышение уровня креатинина в сыворотке крови). Как самый простой и доступный биомаркер повреждения почек, снижение СКФ может представлять собой верхушку айсберга почечных последствий венозного застоя. Использование недавно разработанных биомаркеров почечного повреждения (особенно канальцевого повреждения) позволило идентифицировать степень почечного повреждения при сердечной недостаточности. Однако биомаркеры почечного повреждения потерпели неудачу во многих исследованиях, выявив пациентов, у которых впоследствии было снижение СКФ из-за сложного взаимодействия между почечным повреждением и функционированием клубочков [133].

Также было показано, что транзиторный венозный застой изменяет микроциркуляцию и индуцирует эндотелиальное повреждение и местный воспалительный ответ [136]. Как было показано, увеличенный объем крови ухудшает функцию гликокаликса на поверхности эндотелия, оказывая влияние на проницаемость. Выделение натрийуретического пептида может играть роль в этой деградации, поскольку инфузия пептида у животных разрушала слой гликокаликса независимо от изменений внутрисосудистого объема. Ключевым компонентом венозного застоя у пациентов с острой сердечной недостаточностью, по-видимому, является избыток внутрисосудистого объема, который, как было установлено, колеблется от +9,5 до + 107% от нормального значения при декомпенсированной сердечной недостаточности при поступлении [137]. Причины возрастания внутрисосудистого объема обусловлены прогрессивной задержкой воды и натрия вследствие анти-натриуреза у этих пациентов. Несколько факторов способствуют реабсорбции натрия у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Среди них, снижение почечного кровотока, способствующее увеличению реабсорбции натрия на уровне проксимальных канальцев. Поддержание СКФ заключается в увеличении фракции фильтрации с гемоконцентрацией в эфферентной артериоле и перитубулярных капиллярах. Увеличение концентрации белка в перитубулярных капиллярах будет способствовать пассивной реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) является другой фактором, способствующим реабсорбции натрия.



**Рисунок 6.** Снижение потока перфузата, скорости клубочковой фильтрации и экскреции натрия после ступенчатого увеличения венозного давления в почках при перфузии при постоянном артериальном давлении

Интересно, что использование петлевых диуретиков может способствовать активации RAAS через уменьшение концентрации хлорида в клетках плотного пятна, что сопровождается повышенной секрецией ренина.

Терапевтические стратегии контроля баланса натрия и жидкости при декомпенсированной сердечной недостаточности нацелены на ограничение венозного застоя и почечного повреждения. При этом наблюдается некоторая степень гемоконцентрации с увеличением гематокрита и незначительным снижением СКФ, что ассоциировалось с лучшими клиническими исходами при декомпенсированной сердечной недостаточности [138]. Кроме того, отказ от использования петлевых диуретиков с целью увеличения диуреза и контроля баланса жидкости, ассоциировался с более худшими результатами у этих паци-



ентов. Интересно, что СКФ не является прогностическим фактором резистентности к петлевым диуретикам, что говорит о вовлечении измененной внутривисцеральной гемодинамики и дисфункции канальцев. Комбинация диуретиков может преодолеть эту резистентность. Тиазидные диуретики ингибируют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах. Ацетазоламид ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Следует также учитывать ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, хотя данных у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью недостаточно. Наконец, уже давно подчеркивается роль ультрафильтрации у этих пациентов, но обзор по ее использованию выходит за рамки этого руководства. Будущие исследования должны лучше определить, могут ли стратегии контроля жидкости предотвратить повреждение почек и ОПН при острой декомпенсированной сердечной недостаточности и улучшить глобальный исход у этих пациентов.

### **ОПН как свидетельство абдоминальной гипертензии**

Недавний мета-анализ подтвердил, что внутрибрюшная гипертензия (ИАН), определяемая как устойчивое увеличение внутрибрюшного давления (IAP) выше 12 мм рт ст и абдоминальный компартмент синдром (ACS), определяемый как устойчивое увеличение IAP выше 20 мм рт ст с развитием органной недостаточности, достаточно часто встречаются у пациентов, находящихся в критическом состоянии [139]. Оба они независимо связаны с заболеваемостью (дисфункция органа) и смертностью [139, 140]. Примерно у 30% пациентов, находящихся в критическом состоянии регистрируется ИАН при поступлении, что в основном связано с перегрузкой жидкости, при этом примерно у 5% пациентов выявляется резко выраженный ACS [139]. Чтобы установить диагноз необходимо измерить IAP через мочевого пузыря (золотой стандарт) [140]. При отсутствии лечения смертность при ACS высокая. Печка представляет собой инкапсулированный орган, расположенный в забрюшинном пространстве и особенно уязвима при повышении IAP вследствие анатомического расположения и кровоснабжения. Печка часто является первым органом, который повреждается при увеличении IAP и может считаться предупредительным сигналом развития ИАН и ACS [141]. Еще в 1873 году *Wendt E.C.* заявил: «Чем выше давление в животе, тем меньше секреция мочи», ИАН ассоциировалась с почечной недостаточностью в течение более 150 лет, но только недавно было обнаружено клинически признанное отношение [141]. Некоторые исследования на животных дали объяснения некоторым механизмам почечной дисфункции при ИАН [142]. Неблагоприятные эффекты повышенного IAP на почечную функцию могут возникать при более низких уровнях IAP еще до развития явного ACS [142]. Все большее число крупных клинических исследований демонстрируют, что ИАН независимо ассоциируется с ухудшением функции почек и увеличением смертности [142]. Механизмы развития почечной недостаточности не совсем поняты, но вероятно многофакторны. Это - снижение почечного кровотока, снижение сердечного выброса и повышенное системное сосудистое сопротивление вместе с гормональными изменениями (активность ренина плазмы) и нейрогенных факторов (**Рисунок 7**).

Перегрузка жидкостью может вызвать порочный цикл, ведущий к дальнейшему венозному застою в почках (особенно у пациентов с сепсисом и капиллярной утечкой при вторичной ИАН), как показано на **Рисунке 8** [87]. Следовательно, диурез не может быть качественным критерием при проведении вольемической реанимации у пациентов с ИАН, находящихся в критическом состоянии. Повышенное IAP значительно снижает почечный венозный и артериальный кровоток, что приводит к почечной дисфункции и недостаточности [142]. Олигурия обычно развивается при IAP 12-15 мм рт ст, анурия - при 25-30 мм рт ст при нормоволемии и при более низких показателях IAP у пациентов с гиповолемией, сепсисом или при ИВЛ с высокими уровнями положительного давления в конце выдоха [141]. Почечное перфузионное давление (RPP) и градиент почечной фильтрации (FG)

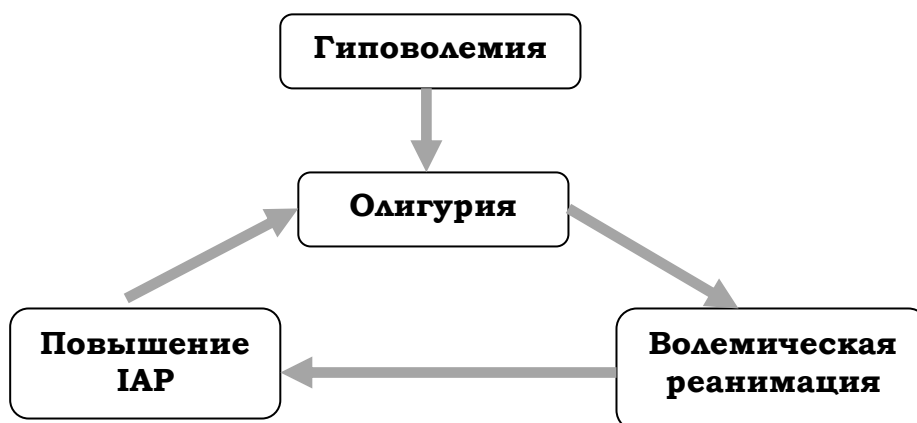
были предложены в качестве ключевых факторов развития IAP-индуцированной почечной недостаточности [141].

**$RPP = MAP - IAP$ ;  $FG = MAP - 2 \times IAP$ , где MAP – среднее АД**



**Рисунок 7.** Возможные механизмы, приводящие к ухудшению почечной недостаточности при повышенном IAP.

**ADH** - антидиуретический гормон, **CO** - сердечный выброс, **IAP** - внутрибрюшное давление, **RIP** - почечное интерстициальное давление, **RPP** – почечное перфузионное давление, **RVP** – венозное давление в почках



**Рисунок 8.** Порочный цикл, приводящий к накоплению жидкости и прогрессированию почечной недостаточности у пациентов с гиповолемией или сепсисом.

Таким образом, изменения IAP оказывают значительное воздействие на функцию почек и диурез. Это не должно удивлять, поскольку нарушение функции почек, о чем свидетельствует развитие олигурии, является одним из первых видимых признаков ИАН. Поэтому мы считаем, что врачи должны быть осведомлены о повышенном IAP и его влиянии на

функцию почек, что часто является первым признаком развивающегося ACS. Другие важные вопросы, которые нужно запомнить, будут обсуждены дополнительно. Преренальная азотемия, наблюдаемая при ИАН, не отвечает на волевическую нагрузку (достижение нормального значения сердечного выброса), инотропную поддержку или петлевые диуретики. Нарушение функции почек вследствие увеличения IAP, является локальным феноменом, который развивается при непосредственной компрессии почек, и связано не только с сердечным выбросом. Почечная функция может улучшаться при выполнении лапароцентеза с эвакуацией асцитической жидкости и последующим снижением IAP. Быстрое снижение IAP оказывает значительное положительное влияние на диурез у пациентов с первичным и вторичным ACS после травмы. Интракапсулярная гематома в почке может оказывать неблагоприятное воздействие на перфузию тканей, вызывая локальный компартмент синдром. Интересно, что при прогрессирующей сердечной недостаточности - предположительно из-за низкой перфузии почек - почки чрезвычайно чувствительны даже при незначительном увеличении IAP (8-10 мм рт ст) [145]. Более того, уменьшение IAP в таких случаях за счет ультрафильтрации или лапароцентеза, может значительно улучшить функцию почек. В этом отношении важно рассмотреть IAP как недостающее звено у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, приводящей к развитию ухудшения функции почек. Это состояние было обозначено как CARS, кардио-абдоминальный ренальный синдром [145]. Лучшая профилактика ОПП - это профилактика ИАН, и оптимальным методом лечения является коррекция ИАН/ACS. Всемирное общество абдоминального компартмента (*The World Society of the Abdominal Compartment*) предложило несколько вариантов лечения, и их можно резюмировать в четырех основных терапевтических подходах: во-первых, улучшение податливости и эластичности брюшной стенки, во-вторых, эвакуация внутрикишечного содержимого, в-третьих, эвакуация асцитической жидкости и, наконец, коррекция капиллярной утечки и положительный баланс жидкости [140].

### **ЗПТ: оптимальное время**

Когда начинать диализ у пациента, находящегося в критическом состоянии - один из самых сложных вопросов при лечении этой категории пациентов. Хотя было предложено несколько подходов, сохраняются значительные вариации, когда начинать диализ в условиях ОРИТ [146]. Общеизвестно, что время начала диализа - ключевой момент, требующий проведения дополнительных исследований [147]. Мета-анализ исследований [147], посвященный срокам диализа предполагает, что есть признаки улучшения результатов при более раннем начале ЗПТ; однако неясно, что такое раннее начало, поскольку нет стандартных критериев для оценки времени [148-151]. Несколько факторов способствовали отсутствию стандартизации в этой области. В настоящее время подход к предлагаемому диализу в значительной степени обусловлен опытом проведения ЗПТ у пациентов с терминальной стадией заболевания почек (ESRD), при которой диализ предлагается, если СКФ составляет 5-10 мл/мин, и есть доказательства уремических осложнений [152]. Следовательно, наш стандарт показаний для ЗПТ отражает серьезные нарушения функции почек, включая выраженный ацидоз, уремию, тяжелые электролитные нарушения или чрезмерную перегрузку жидкостью при резистентности к диуретикам. Вторым фактором является то, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии гетерогенности полиорганной недостаточности, почки часто упускаются из виду и основное внимание уделяется улучшению и поддержанию сердечной функции. В-третьих, последствия лечебного процесса, включая агрессивную реанимацию, могут увеличить требования к почке, в которой нормальная экскреторная мощность может быть перегружена. Кроме того, сопутствующие заболевания, включая ХБП и сердечную недостаточность, ограничивают диапазон почечной мощности. Наконец, лекарственные препараты и нутритивная поддержка требуют удаления жидкости для поддержания баланса жидкости. Различия пациентов, находящихся в критическом состоянии и стабильных пациентов с ESRD подчеркивают

необходимость принятия различных стратегий применения ЗПТ. Были предложены протоколы для стандартизации принятия решения о начале ЗПТ, но они не были формально оценены [148, 153]. В то время как ЗПТ по необходимости предлагается в качестве окончательного варианта при ESRD, ее применение в ОПИТ должно быть индивидуализировано [154]. Мы предложили простую модель для решения этой головоломки при рассмотрении требований, предъявляемых к почке [155]. Используя это критерии, можно разделить пациентов на четыре группы (**Таблица 6**) и разработать систематические стратегии для решения каждой проблемы. Когда потребность превышает мощность, возникает необходимость в проведении ЗПТ для поддержки функции почек. Величина может быть количественно определена и использована для руководства по иницированию и прекращению терапии. В настоящее время мы тестируем модель для проверки этих концепций. Несколько текущих исследований также решают эту проблему с помощью различных стратегий. Предполагается, что согласованные усилия в этой области в конечном итоге будут способствовать представлению новых данных для улучшения лечения этой категории пациентов.

**Таблица 6.** Модель для иницирования и прекращения диализа на основе оценки потребности и мощности

<b>Потребность</b>	<b>Мощность</b>	<b>Пример</b>	<b>Действия</b>
Высокая	Нормальная	Высокий катаболизм; Высокая нутритивная нагрузка; Отравление	Сокращение потребности, если возможно; Монитор для поддержки почечной функции
Высокая	Низкая	Снижение СКФ при ОПП	Поддержка функции почек; Сокращение потребности, если возможно
Нормальная	Низкая	ХБП; ОПП некатаболического генеза	Дополнительная поддержка почки, если необходимо, для поддержания устойчивого состояния
Низкая	Низкая	Недоедание; Изнурительная ХБП	Оцените нутритивный статус и при необходимости добавьте почечную поддержку

## **Интенсивность (доза) диализа при ОПП**

### **Введение**

ОПП является распространенным осложнением критического состояния и ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью. Из-за отсутствия эффективных лекарственных препаратов, ЗПТ считается методом выбора, когда ОПП становится достаточно серьезным. За последние 15 лет многие исследования сосредоточились на интенсивности (дозе) ЗПТ у пациентов с ОПП. Цель этого краткого обзор описание концепции и влияние интенсивность диализа у пациентов с ОПП.

### **Диализная доза ЗПТ при ОПП**

В 2000 году в одноцентровом РКИ [156] впервые сообщалось, что повышенная интенсивность (доза) (35 или 45 мл/кг/ч) CRRT ассоциировалась с более низкой смертностью (42 или 43%) по сравнению с дозой 20 мл/кг/ч (59%). Кроме того, у септических пациентов с ОПП, выживаемость была выше почти в два раза в группе высокой интенсивности (более 45 мл/кг/ч). Однако, эти результаты в последнее время были оспорены двумя крупными недавними многоцентровыми РКИ.

Эти два последних ключевых многоцентровых РКИ, *the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN)* [157] и *the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented*

**Level of Renal Replacement (RENAL)** [158] показали, что повышенная интенсивность (доза) ЗПТ не ассоциировалась с улучшенными исходами.

Как указано в **таблице 7**, исследование **ATN** использовало стратегию, позволяющую переключаться между модальностями ЗПТ в соответствии с гемодинамическим статусом. ЗПТ была предоставлена как IHD у пациентов с гемодинамической стабильностью и как CRRT (в основном), либо SLED (редко) при гемодинамической нестабильности. Разница в 60-ти дневной смертности не была выявлена между группами с меньшей интенсивностью и интенсивной ЗПТ (51,5 против 53,6%).

**Таблица 7.** Характеристики исследований **ATN**, **RENAL** и **IVOIRE**

	<b>ATN</b>	<b>RENAL</b>	<b>IVOIRE</b>
Дизайн	Мультицентровое РКИ	Мультицентровое РКИ	Мультицентровое РКИ
Страна	США	Австралия и Новая Зеландия	Франция, Бельгия, Нидерланды
Пациенты	ОПП	ОПП	ОПП и септический шок
Кол-во пациентов	1124	1508	140
Модальности ЗПТ	CVVHDF, SLED, IHD	CVVHDF	CVVH
Рекомендованная доза	CVVHDF: 21.5 против 36.2 мл/кг/час; SLED и IHD: 3 против 6 в неделю	25 против 40 мл/кг/час	35 против 70 мл/кг/час
Проведенная доза	CVVHDF: 22 против 35.8 мл/кг/час; SLED: Kt/V 2.9 против 6.2 в неделю, IHD: Kt/V 3 против 5.4 в неделю	22 против 33.4 мл/кг/час	33.2 против 65.6 мл/кг/час
Смертность	60 дней 51.5 против 53.6%	90 дней 44.7 против 44.7%	90 дней 50.7 против 56.1%

**CVVH** - непрерывная венозно-венозная гемофильтрация, **CVVHDF** - непрерывная венозно-венозная гемодиализация, **SLED** - постоянный низко эффективный диализ, **IHD** - прерывистый гемодиализ; **Kt/V** - фракционный клиренс мочевины

Во втором исследовании (**RENAL**), 1508 пациентов были зарегистрированы в 23 отделениях интенсивной терапии в Австралии и Новой Зеландии. Всем участникам проводили CRRT, которые были случайным образом рандомизированы в зависимости от величины отводящего потока 25 или 40 мл/кг/ч. Проведенная доза составила 22 и 33,4 мл/кг/ч, соответственно, и более высокая доставляемая/предписанная доза была выявлена в группе менее интенсивной терапии (88 против 84%,  $p < 0,001$ ). Основным результатом 90-дневная смертность составил 44,7% в обеих группах. К тому же, оба исследования сообщили о различии в восстановлении почек в зависимости от интенсивности диализа (дозы). Однако гипофосфатемия была более распространена в группе высокой интенсивности.

Эти выводы теперь полностью поддерживают мнение о том, что увеличение интенсивности выше 20-25 мл/кг/ч не сопровождается клиническими преимуществами у пациентов, находящихся в критическом состоянии с тяжелым ОПП, что позволило установить нынешний стандарт помощи в отношении «интенсивности (дозы) ЗПТ» у этой категории пациентов.

### **Интенсивность ЗПТ при септическом ОПП**

Частота развития ОПП у септических пациентов ОРИТ достигает 50% в связи с чем, было выдвинуто предположение, что модуляция провоспалительных цитокинов при септическом ОПП может быть полезна [159]. Соответственно, недавнее многоцентровое РКИ со-

средоточилось на проведении HVHF у пациентов с септическим ОПП. Исследование *IVOIRE (High VOlume in Intensive caRE)* [160] зарегистрировало 140 больных с ОПП на фоне септического шока в 18-ти ОРИТ в Европе и сравнило эффективность HVHF (70 мл/кг/ч) со стандартной гемофильтрацией (35 мл/кг/ч). Хотя более высокий клиренс некоторых растворенных веществ (мочевина и креатинин) был выше в группе HVHF, не было отмечено различий в 28-дневной или 90-дневной смертности между двумя группами.

Два последних мета-анализа провели дополнительную оценку интенсивности ЗПТ при ОПП. *Van Wert et al.* [161] оценили 12 исследований, включивших 3999 пациентов, в том числе 7 исследований с CRRT, 3 с IHD, 1 с SLED и 1, включающее все методики. Не было выявлено преимуществ более интенсивной ЗПТ в отношении выживаемости или диализной зависимости среди выживших. Второй мета-анализ [162] был сфокусирован на HVHF (>50 мл/кг/ч) у пациентов с септическим ОПП, который также не продемонстрировал различий в смертности между группами HVHF и стандартной гемофильтрации, но при этом была отмечена значительно более высокая частота развития гипофосфатемии и гипокалиемии у пациентов в группе HVHF.

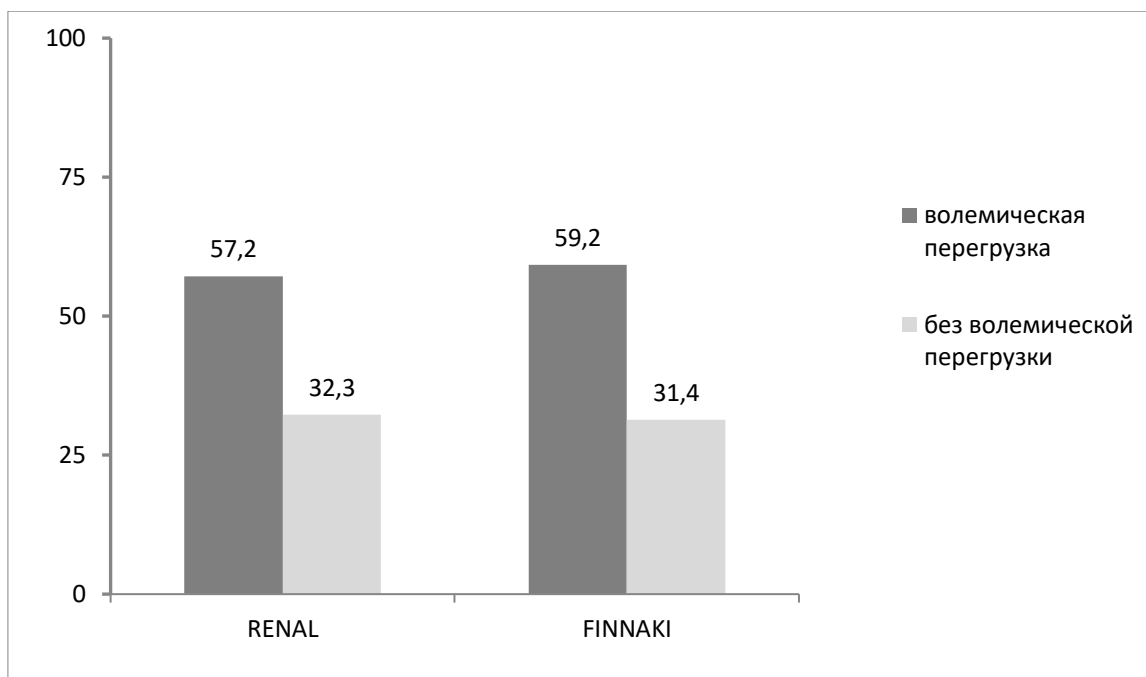
Как следствие, клиническое руководство KDIGO по ОПП [91] рекомендовало, что «нормальная (стандартная) доза» CRRT должна составлять 20-25 мл/кг/ч, а также, если выбраны такие модальности ЗПТ как IHD или SLED, они должны обеспечить фракционный клиренс мочевины (Kt/V) 3,9 в неделю.

### **Потенциальные недостатки высокоинтенсивных методов ЗПТ**

Некоторые потенциальные осложнения могут быть противовесом преимущества более высокого клиренса при высокоинтенсивных методах ЗПТ. Во-первых, активная терапия ассоциируется с электролитными нарушениями, такими как гипофосфатемия или гипокалиемия, которые могут оказать влияние на функцию почек, клеток, дыхательной или сердечной системы. Во-вторых, следует уделять больше внимания на нутритивные потери во время CRRT. Увеличение интенсивности ЗПТ может удвоить или утроить количество аминокислотных или белковых потерь [163], а также потерю некоторых микронутриентов, таких как витамины, селен и фолиевая кислота [164]. В-третьих, многие антибиотики могут быть элиминированы при проведении ЗПТ, и высокоинтенсивные методы ЗПТ усложняют подбор оптимальной дозы антибиотиков что, в свою очередь, может препятствовать проведению эффективной антимикробной терапии. Наконец, исследование *RENAL* [158] показало, что высокоинтенсивная CRRT требует больше фильтров в день, что сопровождается большей частотой нарушения свертывания крови и требует частого прерывания проведения процедуры, что сопровождается увеличением затрат, увеличением количества манипуляций и более значительным разрушением эритроцитов, что также может влиять на благополучие пациента.

### **Другие аспекты**

Концепция воздействия дозы на результат была исследована только с точки зрения контроля растворенного вещества. Однако термин «Доза» подразумевает другие аспекты ЗПТ за пределами контроля растворенного вещества: волемический объем; время вмешательства; контроль КЩС; контроль электролитов; оптимизация нутритивной поддержки. К сожалению, не было проведено РКИ для проверки того, существуют ли разные способы и/или методы и/или интенсивность применения ЗПТ, которые могут привести к разным результатам в отношении таких более сложных или расширенных аспектов «Дозы». Несмотря на такие ограничения, данные обсервационных исследований [165, 166] выявили четкую корреляцию между положительным балансом жидкости и неблагоприятными исходами, предполагая, что контроль объема может быть важен как для исхода пациента, так и для клиренса растворенного вещества (**Рисунок 9**).



**Рисунок 9.** 90-дневная смертность (в %) у пациентов с ОПП, которым проводилась ЗПТ по результатам исследований RENAL и FINNAKI. Сравнивались группы с наличием и без волемической перегрузки

### Выводы

Нет убедительных доказательств, подтверждающих мнение, что более интенсивные методы ЗПТ могут улучшить результаты при ОПП или септическом ОПП. В настоящее время рекомендуемая при проведении CRRT скорость выводного потока должна составлять 20-25 мл/кг/ч, хотя иногда может потребоваться увеличение скорости, если подразумевается частое или продолжительное прерывание терапии. Фракционный клиренс мочевины (Kt/V) остается общедоступным методом мониторинга дозы при проведении ИHD или SLED у пациентов с ОПП. Однако адекватность регулирования объема и баланса жидкости следует также рассматривать как важный «маркер» интенсивности терапии, что требует проведения целевых рандомизированных контролируемых исследований.

### Тактика антикоагулянтной терапии при непрерывной ЗПТ

При контакте клеток крови с посторонним материалом инициируются молекулярные пути, вызывающие активацию коагуляции и воспаления. Хотя биоматериалы, из которых изготавливаются мембраны стали лучшего качества, все еще необходимо введение антикоагулянтов для подавления этой реакции с целью обеспечения адекватного гемодиализа или гемофильтрации, особенно при критическом состоянии, сопровождающемся активацией коагуляции и низкой эффективностью естественных антикоагулянтов.

Основные меры воздействия на антикоагуляцию включают гепарин и цитрат. Дополнительные меры, дающие результат, это снижение фракции фильтрации и предилуция, прямой ход катетера, отсутствие боковых отверстий в катетере и ограничение контакта кровь-воздух [167].

*Гепарин.* Гепарин ингибирует образование тромбина, потенцируя антитромбин и ингибируя фактор XIIIa. Во время критического состояния гепарин имеет несколько недостатков. Помимо антикоагуляции в контуре, гепарин вызывает системную антикоагуляцию и тем самым увеличивает риск развития кровотечения. Кроме того, критическое состояние сопровождается устойчивостью к гепарину в связи с низким уровнем антитромбина. Более того, гепарин связывается с острофазовыми белками, некротическими и

апоптотическими клетками. Наконец, гепарин обладает провоспалительными эффектами путем стимуляции выработки гранулоцитов из полиморфных лейкоцитов и тромбоцитов [168].

*Цитрат.* Цитрат ингибирует образование тромбина путем уменьшения концентрации ионизированного кальция ( $iCa$ ), кофактора в коагуляционном каскаде. Поскольку цитрат быстро метаболизируется при попадании в организм, он обеспечивает в основном региональную антикоагуляцию и не увеличивает риск развития кровотечения. Цитрат также ингибирует активацию гранулоцитов и тромбоцитов при контакте с мембраной и, следовательно, увеличивает биосовместимость.

*Цитрат против гепарина.* Рандомизированные исследования показывают, что цитрат лучше переносится, дает меньше кровотечений, способствует более длительному функционированию контура при более высокой интенсивности и уменьшает затраты на проведение непрерывной ЗПТ [169].

*Цитрат: антикоагулянт, буфер и донатор энергии.* Однако, использование цитрата достаточно сложно, поскольку цитрат является одновременно антикоагулянтом и буфером. Антикоагуляция зависит от степени хелации кальция и, следовательно, от концентрации цитрата в контуре циркуляции. Антикоагуляция начинается, когда  $iCa$  падает ниже 0,5 ммоль/л и максимально ниже 0,25 ммоль/л. С другой стороны, прочность буфера зависит от количества несвязанного сильного аниона в контуре пациента. Сильным анионом чаще всего является натрий, но если используется цитратный антикоагулянт с декстрозой (ACD-A), часть анионов водорода уменьшает прочность буфера [170]. После метаболизма цитрата, неповрежденный натрий оказывает алкализующее действие за счет увеличения разницы сильных анионов.

*Цитрат (C6H5O7) дает энергию 0,59 ккал/ммоль.* Один день проведения ЗПТ с цитратом обеспечивает 350-500 ккал, в зависимости от модальности ЗПТ. В то же время, ACD-A обеспечивает до 1000 ккал в день в связи с содержанием глюкозы в составе. Использование в качестве буфера лактата обеспечивает до 550 ккал в день [170].

*Ограничения.* Безопасное использование цитрата ограничено его метаболизмом в митохондриях печени, почек и мышц. Митохондриальный метаболизм зависит от кислорода. Когда цитрат не метаболизируется, он накапливается и снижает системную концентрацию  $iCa$ . Общий кальций ( $totCa$ ) повышается из-за хелатирования цитрата и замены кальция. Рост общего соотношения  $totCa/iCa$  выше 2,5 является наиболее специфическим триггером накопления. Если цитрат не метаболизируется, может развиваться метаболический ацидоз. Концентрация лактата может быть высокой, но не из-за накопления цитрата, а вследствие тяжести основного заболевания. Факторами риска накопления являются декомпенсированный цирроз печени, тяжелая системная гипоперфузия и, возможно, саркопения: заболевание, связанное с тканевой гипоксией или нарушением функции митохондрий. Хотя частота накопления цитрата низкая (1-3%) [171], его развитие ассоциируется с высокой смертностью (до 100%) из-за основного заболевания.

*Цитрат и лактат.* Уровень лактата выше 3,4 ммоль/л является предиктором накопления цитрата у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако при адекватном контроле ацидоза не было выявлено никаких серьезных электролитных нарушений, несмотря на повышение соотношения  $Ca$  выше 2,5 в 16% наблюдений [172]. Мы поставили под сомнение данные о том, что концентрация лактата выше 4 ммоль/л является предиктором накопления цитрата. Через 12 ч накопление цитрата ( $Ca > 2,5$ ) было выявлено у 15/694 (2,2%) пациентов при уровне лактата ниже 4 ммоль/л и у 8/67 (10,9%), при уровне лактата выше 4 ммоль/л. Причиной может быть системная воспалительная гиперлактатемия, частично обусловленная повышенным аэробным гликолизом, а не тканевая гипоксия. Таким образом, высокий уровень лактата не является противопоказанием для цитратной антикоагуляции. При этом риск накопления должен быть взвешен против риска кровотечения при использовании гепарина или развития гиперкоагуляции без использования ан-



тикоагулянтов. Однако, отказ от цитрата следует рассматривать в случае высокого уровня лактата из-за сохраняющейся системной гипоперфузии или при декомпенсированном циррозе печени.

**Мониторинг цитрата.** Мониторинг цитрата включает  $iCa$ , КЩС и  $totCa$ . Уровень системного  $iCa$  используется для назначения кальция. Когда  $iCa$ , и  $totCa$  уменьшаются, количество вводимого кальция должно быть увеличено. Если  $iCa$  низкий и соотношение  $totCa/iCa$  возрастает, это сопровождается накоплением цитрата. Стоит ли останавливать цитрат, если соотношение  $Ca$  выше 2,5, зависит от метаболического контроля. Если КЩС находится в равновесии и  $iCa$  в пределах нормального диапазона при его дополнительном введении, использование цитрата может быть продолжено с тщательным мониторингом при высоком риске кровотечения. Преимущества и ограничения цитрата суммированы в Таблице 8.

**Таблица 8.** Резюме преимуществ и ограничений цитратной антикоагуляции

Преимущества	Ограничения	Мониторинг
<b>По сравнению с гепарином</b> Безопасность ↑ Переносимость ↑ Риск кровотечения ↓ Функционирование контура ↑ Возможно ↑ дозы ЗПТ Биосовместимость ↑ Более дешевый	Накопление в случае постоянной гипоперфузии и при снижении митохондриальной функции;  Необходимо соблюдать трудный для понимания строгий протокол	Системный $iCa$ и КЩС каждые 6-8 часов;  $totCa$ и соотношение $totCa/iCa$ один раз в день или чаще, если есть риск накопления

## Вывод

Цитрат является антикоагулянтом выбора при непрерывных модальностях ЗПТ, но требует понимания и строгого соблюдения протокола, а также тщательного мониторинга.

## SLEDD

Лечение ОПП в ОРИТ в последние 20 лет претерпело некоторые революционные изменения, в частности в плане выбора используемых методик, которые были переданы нефрологами врачам интенсивистам. ИHD и особенно CVVH, являются наиболее популярными методами непрерывной ЗПТ во всем мире. Однако появились некоторые гибридные методы, между CVVH и ИHD, такие, как постоянный ежедневный низкоэффективный диализ (SLEDD), который, по-видимому, сочетает преимущества двух старых методов [173].

На самом деле, очень мало исследований и публикаций в отношении SLEDD, и его использование остается конфиденциальным во всем мире. Кажется, что эта методика имеет некоторые преимущества по сравнению с ИHD: более низкая скорость кровотока, более медленное удаление жидкости и клиренс растворенных веществ, меньшая частота гемодинамической нестабильности с хорошим контролем растворенного вещества, что приводит к более продолжительным сеансам (около 8-16 часов). Однако более длительные сеансы подразумевают увеличение риска тромбоза контура и необходимость проведения антикоагуляции как и при проведении CVVH.

Некоторые исследования были завершены в последнее десятилетие, но большинство из них были ретроспективными или обсервационными с небольшим размером выборки пациентов и противоречивыми результатами. РКИ, опубликованное в 2012 году, включало 115 пациентов, сравнив CVVH с SLEDD, показав, что SLEDD был дешевле и менее затратным, но без каких-либо клинических преимуществ [174]. Более того, хотя SLEDD был выполнен отлично, CVVH было неадекватным со всей заменой жидкости, полученной при предварительном разбавлении, и фракцией фильтрации около 29%. Совсем недавно Zhang предоставил мета-анализ, продемонстрировав сходную выживаемость между группами CRRT и SLEDD и более низкую смертность в группе SLEDD при учете

только обсервационных исследований [175]. Однако размер выборки в обсервационных исследованиях был небольшой (675 пациентов в 10 исследованиях) и потенциально подлежащих распределению или смещению выбора. Более того, мета-анализ с включением только семи РКИ был отрицательным. [176]. Кроме того, во всех этих исследованиях не было продемонстрировано преимуществ SLEDD с точки зрения исходов, контроля растворенного вещества или метаболического равновесия.

Существует два возможных преимущества технологии SLEDD, это низкая стоимость и время без терапии для мобилизации пациента. Фактически, финансовая выгода SLEDD действительна, когда используется конкретный аппарат с обработкой воды для диализа, поскольку определяющей ценой как раз таки и является цена аппарата и расходных материалов схемы/мембраны. Но в этом случае можно использовать только аппарат для SLEDD, когда возможно использование всех методов (IHD, CVVH и плазмаферез) с новыми устройствами. Мобилизация пациентов является серьезной проблемой в современных отделениях интенсивной терапии и прерывистые методы ЗПТ превосходят в этом случае, поскольку проводить ЗПТ можно в течение ночи, а мобилизовать пациентов в течение дня. Но во время острой фазы, когда мобилизация не является приоритетом, это преимущество не имеет решающего значения. Последней, но не менее важной проблемой являются антибиотики, особенно во время острой фазы сепсиса, поскольку управление дозированием очень сложно во время ЗПТ и в этом случае, вероятно, лучше использовать постоянные методики ЗПТ, чем прерывистые.

Наконец, SLEDD представляет собой гибридную методику между CVVH и IHD, с некоторыми как преимуществами, так и недостатками этих двух методов. Отсутствие качественных исследований и относительно низкое развитие SLEDD в мире не подталкивает клиницистов к широкому использованию. Очевидно, что основным преимуществом этой методики является низкая стоимость и возможность ранней мобилизации пациентов. Но сложность в дозировании антибиотиков, прерывистая процедура, которая не является лучшим способом для гемодинамически нестабильных пациентов и низкий клиренс молекул средней массы может ограничивать применение этой методики во время острой фазы ОПП. Место SLEDD может быть во время хронической фазы, что требует дальнейшего изучения.

## **Как оценить восстановление почки после ОПП?**

Независимо от того, восстанавливается или нет функция почки после эпизода ОПП, это имеет важные прогностические последствия [177] и поэтому заслуживает правильной оценки. В данный момент нет консенсуса относительно оптимального времени для определения восстановления после ОПП. По соображениям удобства эта оценка происходит в основном при выписке из стационара, хотя есть утверждения, что оптимальное время наступит через 3 месяца после начала ОПП, так как это самый ранний момент, когда можно дать формальное заключение о развитии ХБП [178].

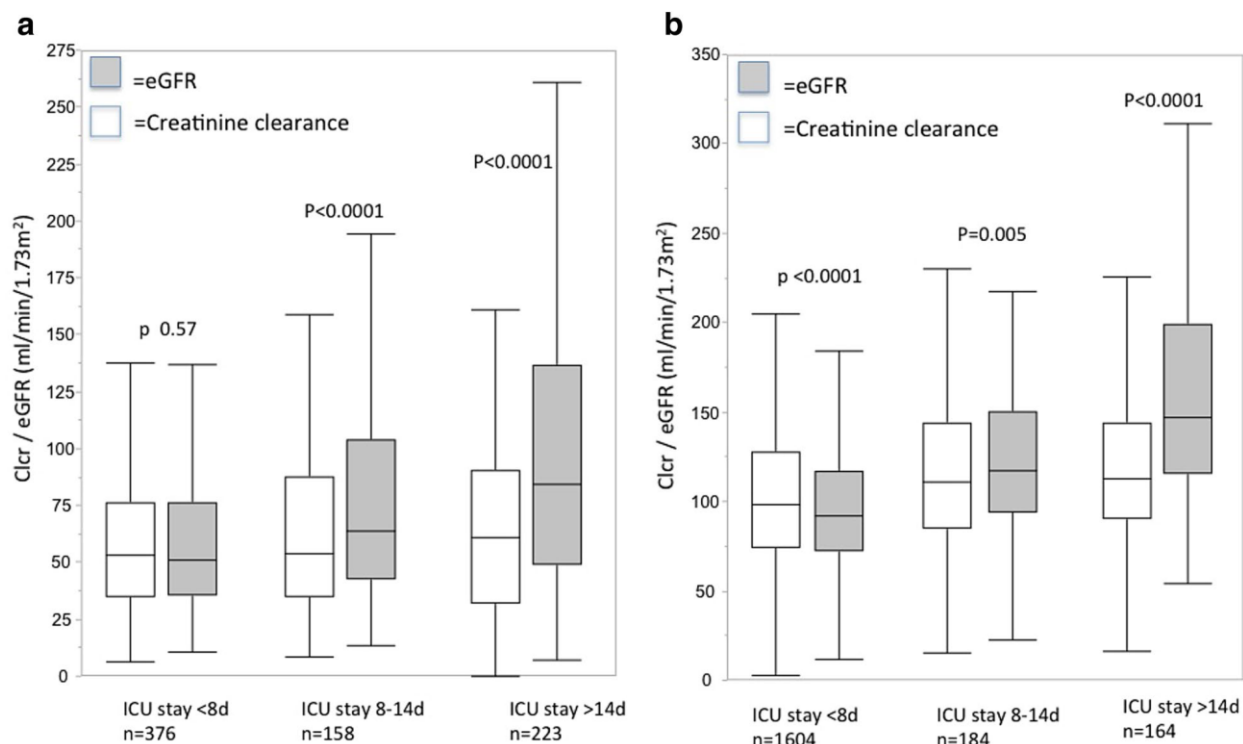
Отсутствует также консенсус относительно того, как оценивать это восстановление. Наиболее часто используемые параметры: отсутствие критериев ОПП, возврат к исходному уровню креатинина или к уровню в 1,1 или 1,25 раза выше исходного, снижение на 50% от пикового уровня креатинина, креатинин при выписке, который составляет менее 0,3 мг/дл выше базовой линии, снижение класса ХБП или возврат к базовому значению СКФ. Недавний анализ продемонстрировал важные различия в пропорции полного восстановления в соответствии с тяжестью ОПП и применяемыми определениями [179]. В некоторых исследованиях сообщается о восстановлении функции почек только у выживших, в то время как другие включали в себя всю популяцию пациентов с ОПП. Очевидно, что это также оказывает влияние на результаты. Следует ли рассматривать всю популяцию или только выживших, зависит от контекста. С точки зрения пациента, и когда основное внимание уделяется необходимости последующего наблюдения, восстановление

выживших является наиболее значимым. С другой стороны, в интервенционном исследовании по терапевтическим стратегиям содействия восстановлению, следует учитывать всю популяцию со смертностью как конкурирующей конечной точкой. Ожидая согласованного определения, важно, чтобы исследования по восстановлению после ОПП четко описывали определения, оцениваемую популяцию, тяжесть ОПП и долю пациентов с ХБП [179].

Другим важным недостатком является то, что восстановление в клинических отделениях не оценивается с помощью измерения СКФ золотым стандартом (например, клиренс инулина), а на основе только лишь параметров СКФ, которые являются клинически доступными, то есть это либо уровень сывороточного креатинина, либо расчетная СКФ, которые сравниваются с их исходными значениями. Эта оценка предполагает, что взаимосвязь между истинной СКФ, с одной стороны, и креатинином, и расчетной СКФ с другой стороны, не изменяется во время нахождения в ОРИТ. Однако хорошо известно, что при длительном нахождении в ОРИТ развиваются мышечные потери с уменьшением количества креатинина. Это может привести к переоценке степени восстановления. Воздействие этого в целом признанного феномена недавно было определено количественно путем сравнения расчетной СКФ с измеренным 24-х часовым клиренсом креатинина у пациентов с ОПП и различной длительностью пребывания при переводе из ОРИТ. В то время, как два измерения СКФ не отличались у пациентов с пребыванием в ОРИТ менее 7 дней, расчетная СКФ была значительно повышена по сравнению с изменениями 24-х часового клиренса креатинина у пациентов с длительностью пребывания в ОРИТ от 8 до 14 дней, и эта разница еще больше возрастала у пациентов, находящихся в ОРИТ свыше 14 дней (**Рисунок 10a**). В результате, частота полного восстановления, оцененная по уровню 24-х часового клиренса креатинина вместо расчетной СКФ, привела к снижению частоты восстановления (у пациентов, находящихся в ОРИТ более 14 дней она уменьшилась с 60 до 30%). Измеренная экскреция креатинина, как параметр мышечной массы, уменьшилась с увеличением длительности пребывания в ОРИТ и стала значительно ниже прогнозируемого креатинина (в зависимости от пола, возраста и массы тела) после пребывания в ОРИТ свыше 7 дней. Интересно, что те же результаты были отмечены и у пациентов без ОПП: здесь также расчетный уровень СКФ при переводе был значительно выше, чем 24-х часовой клиренс креатинина (**Рисунок 10b**), а экскреция креатинина была значительно ниже, чем прогнозируемая у пациентов с более длительным нахождением в ОРИТ. Кроме того, уровень креатинина был ниже базового, снова указав на важную потерю мышечной массы. Вывод этого анализа заключается в том, что сравнение расчетной СКФ или сывороточного креатинина при переводе из ОРИТ с их исходными уровнями значительно завышает частоту восстановления у пациентов с более продолжительным пребыванием в ОРИТ. Это также предполагает, что дальнейшее увеличение сывороточного креатинина после перевода не обязательно указывает на ухудшение функции почек, а может просто отражать восстановление мышечной массы во время повторной оценки [180].

Можем ли мы прогнозировать восстановление? Сообщенные факторы риска для невозможности восстановления - это более пожилой возраст, преморбидная СКФ, сопутствующая патология (например, диабет), тяжесть заболевания, причина и степень тяжести ОПП, перегрузка жидкостью и модальности ЗПТ [181]. Недавние исследования оценили точность биомаркеров для прогнозирования (не) восстановления [182]. Имеющиеся исследования являются небольшими, и необходимы дополнительные исследования.

В заключение, сроки и методы оценки восстановления после ОПП существенно влияют на исходы заболевания. Время, когда производится оценка восстановления должно учитывать потерю мышечной массы во время пребывания в стационаре. Необходимо достигнут консенсуса в отношении того, когда и как определять восстановление после ОПП.



**Рисунок 10. а.** Расчетная СКФ (eGFR) (серые столбцы) и клиренс креатинина (Clcr)(белые столбцы) (в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при переводе из ОРИТ для подгрупп пациентов с ОПП с пребыванием в ОРИТ <7 дней, 7-14 дней и >14 дней. Коробчатая диаграмма с усами показывает среднее значение и межквартильный размах (IQR). **б.** Расчетная СКФ (eGFR) (серые столбцы) и клиренс креатинина (Clcr)(белые столбцы) (в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при переводе из ОРИТ для подгрупп пациентов без ОПП с пребыванием в ОРИТ <7 дней, 7-14 дней и >14 дней. Коробчатая диаграмма с усами показывает среднее значение и межквартильный размах (IQR).

## ОПП: долгосрочные результаты

### Введение

Сильные и независимые взаимоотношения между ОПП и краткосрочной смертностью хорошо описаны в терапевтических и хирургических пациентов, в общем ОРИТ и у пациентов с политравмой [26]. Почти половина пациентов с тяжелыми ОПП, требующими ЗПТ умирает во время госпитализации. Кроме того, были зарегистрированы серьезные неблагоприятные долгосрочные последствия у оставшиеся в живых [177, 183-185]. Цель этого обзора - описать такие долгосрочные осложнения. Мы сфокусируемся на восстановлении (или не восстановлении) функции почек после ОПП, взаимосвязи между заболеваемостью со стороны почек после выписки из ОРИТ и смертностью и, наконец, восприятие выживших после ОПП их качества жизни.

Долгосрочный риск развития ХБП, конечной стадии заболевания почек и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, выживших после ОПП зависит от тяжести ОПП и наличия или отсутствия преморбидной ХБП. Приблизительно у 2-30% пациентов наблюдается прогрессирование в конечную стадию заболевания почек и пожизненная потребность в диализе в течение 2-5 лет после выписки из ОРИТ (Таблица 9) [177, 183, 184, 186-188]. Из 810 оставшихся в живых через 90 дня после тяжелого ОПП, требующих постоянной ЗПТ в исследовании *the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Levels of RRT*

(*POSTRENAL*), 5,4% пациентов нуждались в диализе на протяжении в среднем 3,6 лет [2]. Интенсивность ЗПТ в ОРИТ не оказывала значительного влияния на последующую потребность в хроническом диализе. Тяжесть ОПП, ХБП и их взаимосвязь с восстановлением без почечной недостаточности была дополнительно продемонстрирована у выживших пациентов после ОПП после обширных хирургических операций [187]. У пациентов с тяжелым послеоперационным ОПП (из которых 18,8% получали острый диализ) заболеваемость конечной стадией заболевания почек составила 5,1% (независимый 22-х кратный повышенный риск по сравнению с пациентами без ОПП) во время последующего наблюдения в среднем в течение 4,8 лет. Напротив, соответствующая заболеваемость составила всего 0,6% у пациентов с легким ОПП (удвоенный риск) и 0,3% у пациентов без ОПП. В сравнении, ОПН на фоне ХПН была независимо связана с 123-кратным риском прогрессирования до конечной стадии заболевания почек.

**Таблица 9.** Выжившие после ОПП и их долгосрочные случаи и относительные риски смертности, развития ХБП и конечной стадии заболевания почек

автор	Тяжесть ОПП	Длительность наблюдения <sup>a</sup>	Смертность		ХБП		ESRD	
			%	Относит риск <sup>b</sup> (95% ДИ)	%	Относит риск <sup>b</sup> (95% ДИ)	%	Относит риск <sup>b</sup> (95% ДИ)
Ishani et al. [6]	ОПП ОПП + ХБП	2.0 <sup>c</sup>	54.3 64.3	2.48 (2.38–2.58) 3.24 (3.08–3.40)	-	-	2.5	13.0 (10.6–16.0) 41.2 (34.6–49.1)
Wu et al. [7]	ОПП Легкое ОПП Сртяж ОПП Тяж ОПП ОПП + ХБП	4.8 <sup>c</sup>	33.3 27.4 39.1 45.0 47.2	1.62 (1.45–1.81) 2.41 (2.11–2.75) 3.06 (2.66–3.53) 3.58 (2.91–4.41)	-	-	1.9 0.6 0.7 5.1 30.3	2.09 (0.97–4.52) 3.19 (1.27–8.03) 22.35 (11.9–42.1) 122.9 (66.8–253.9)
Pannu et al. [3]	ОПП±ХБП Восстановл Не восстан	2.8 <sup>d</sup>	30.8	1.0 1.26 (1.10, 1.43)	9.8	1.0 4.13 (3.38, 5.04)	2.1	-
Gammelager et al. [8]	Д-ОПП±ХБП Д-ОПП Д-ОПП±ХБП	3.1 <sup>e</sup>	-	-	-	-	3.8	6.2 (4.7–8.1) <sup>c</sup> 11.9 (8.5–16.8) 2.8 (1.8–4.3)
Gallagher et al. [2]	Д-ОПП±ХБП	3.6 <sup>d</sup>	31.9	-	-	-	5.4	-
Rimes-Stigare et al. [4]	ОПП	3.2 <sup>d</sup>	21.8	1.15 (1.09–1.21)	6.5	7.6 (5.5–10.4)	2.2	22.5 (12.9–39.1)

**ОПП** – острое почечное повреждение, **ХБП** – хроническая болезнь почек, **ESRD** – конечная стадия заболевания почек, **Д-ОПП** – ОПП, требующее проведения диализа в ОРИТ.

<sup>a</sup> среднее время наблюдения или медиана

<sup>b</sup> скорректированное соотношение смертности, коэффициент заболеваемости, отношение рисков или отношение шансов относительно пациентов без ОПП или с восстановлением после ОПП

<sup>c</sup> с учетом выживших до выписки из стационара

<sup>d</sup> с учетом 90-дневной выживаемости

<sup>e</sup> с учетом 180-дневной выживаемости

Даже у пациентов с явно нормальной исходной функцией почек, риск прогрессирующей почечной дисфункции имеет значение после ОПП. В шведской когорте почти 100 000 пациентов, находящихся в критическом состоянии без почечной дисфункции до ОРИТ, приблизительно у 5000 пациентов отмечено ОПП. Из этих пациентов, почти 3000 пациентов были еще живы через 90 дней [184]. Во время среднего наблюдения в течение 3,2 лет, 21,8% из этих пациентов умерли, а у 2,2% развилась конечная стадия заболевания почек. К тому же, у 6,5% была диагностирована ХБП *de novo* (не требующая проведения диализа). По сравнению с пациентами без ОПП, у выживших после ОПП риск смертности был выше почти в 3 раза, в семь раз повышен риск развития ХБП и в 22 раза более высокий риск развития конечной стадии заболевания почек. Аналогичные случаи наблюдались

в канадской когорте выживших после ОПП при среднем наблюдении в течение 2,8 лет; 30,8% пациентов умерли, у 2,1% развилась конечная стадия заболевания почек [177]. Кроме того, в этом же исследовании, у 10% пациентов было отмечено увеличение уровня креатинина почти в 2 раза во время наблюдения. Наконец, у 42,1% выживших после ОПП сохранялась альбуминурия во время последующего наблюдения в исследовании **POSTRENAL**, предполагающее сохраняющееся повреждение почек у этих пациентов [183]. ХБП - известный фактор риска сердечно-сосудистых событий и смертности [189], что, вероятно, связывает ОПП с увеличением долгосрочной смертности. Фактически, пациенты с инфарктом миокарда, осложненным развитием ОПП, имеют более высокий риск инсульта, застойной сердечной недостаточности, повторного инфаркта миокарда или смерти в течение 6-ти лет наблюдения по сравнению с пациентами с ОИМ без ОПП [190].

Вышеупомянутые исследования подтверждают, что ОПП - это плацдарм для развития ХБП *de novo*, а также ускоренного прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [190, 191]. Важно отметить, что даже преходящие эпизоды ОПП, разрешающиеся в течение 90 дней после выписки из стационара ассоциировались с двукратным повышенным риском более позднего развития ХБП [192]. Продолжительный многолетний контроль за функцией почек за пределами 90 дней, представляется оправданной тактикой у выживших пациентов после перенесенного ОПП.

### **Качество жизни у выживших пациентов после ОПП**

Результаты оценки качества жизни (*QoL*) у критических пациентов с ОПП и без него различные. Предыдущие исследования показали плохое долгосрочное *QoL* как следствие ОПП в ОРИТ [193, 194]. В основном было сообщено об ухудшении физического состояния по сравнению с сопоставимыми группами, в то время как состояние здоровья было затронуто в меньшей степени.

Тем не менее, недавние исследования показывают, что *QoL* у пациентов ОРИТ может быть снижено уже до поступления в ОРИТ [195, 196]. *Hofhuis et al.* оценивали *QoL* до поступления в ОРИТ, используя шкалу *Short-Form (SF) - 36* и продемонстрировали значительно более низкие оценки по сравнению с сопоставимыми по возрасту группами населения [196]. Кроме того, через 6 месяцев, балл по шкале *SF-36*, методом самооценки, был значительно ниже, чем базовый уровень. Не было выявлено существенной разницы между пациентами с ОПП и без него на момент окончания периода наблюдения.

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании **FINNAKI** [195]. Показатель *Euro Quality of Life (EQ) - 5D* был значительно ниже у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с аналогичными по возрасту и полу группами в общей популяции населения. Кроме того, индекс *EQ-5D* был аналогичным между пациентами с ОПП и его отсутствием и в отличие от исследования *Hofhuis et al.*, значительно не изменился в течение 6-ти месячного наблюдения. Напротив, 6-ти месячный *QoL* (по визуальной аналоговой шкале [*VAS*], компонент *EQ-5D*) был аналогичен в когорте у всех, кроме пациентов, получавших ЗПТ в ОРИТ, у которых было отмечено значительное сокращение количества баллов.

*QoL* у пациентов, получавших ЗПТ в ОРИТ, оценивался с использованием опросника *SF-12* в исследовании **POST-RENAL** [185]. По сравнению с общей когортой населения, пациенты в исследовании **POST-RENAL** имели значительно более низкие физические и умственные показатели через 3,5 года после выписки из ОРИТ. Важно отметить, что наличие альбуминурии как индикатора хронического повреждения почек был независимо связано с сокращением физического компонента шкалы *SF-12*.

### **Выводы**

Тяжелое ОПП - серьезное осложнение у пациентов, находящихся в критическом состоянии и ассоциируется с высокой кратковременной смертностью. Более того, даже легкие и

преходящие эпизоды ОПП, увеличивают долгосрочные риски развития ХБП, конечной стадии заболевания почек и заболеваний сердечно-сосудистой системы у выживших пациентов. Наконец, эволюция от острого к хроническому состоянию почек, вероятно, объясняет высокую летальность в течение 5-ти лет у пациентов с ОПП, а также снижение балла по шкале *QoL* у выживших после тяжелого ОПП.

## **Ответ организма на методики экстракорпоральной очистки**

Сепсис остается главной причиной смерти в ОРИТ в настоящее время, и мечта найти методику контроля и управления ответом организма вызывает больший интерес, чем когда-либо. Многие методики были изучены с обнадеживающими результатами после исследований на животных и предварительных клинических исследований. Однако, после проведения больших РКИ, результаты были отрицательными.

Идея борьбы с сепсисом начинается в начале девяностых годов прошлого столетия с исследования *Grootendorst*, в котором свиньи были подвергнуты гемофильтрации с последующим введением эффлюента здоровыми свиньями, которые заболели и умерли, когда источником эффлюента были септические свиньи, и выжили, когда эффлюент поступал от здоровых свиней. Впервые было доказано, что удаление «плохой жидкости» у септических животных позволяет контролировать течение сепсиса [197]. С этого момента было проведено много исследований, включая методики очистки крови: HVHF, HCO-мембрана, плазмаферез, комбинированные методики адсорбции и удаления (плазмофильтрация и адсорбция (CPFA)) с переменными результатами.

Все эти дополнительные методики преследуют одинаковую цель; удаление цитокинов и других воспалительных или противовоспалительных медиаторов для управления течения сепсиса. Некоторые теории были разработаны для объяснения потенциального интереса методик очистки крови. Первоначально была предложена «гипотеза о максимальной концентрации» *Ronco*, который предположил, что удаление вредных медиаторов, секретируемых при сепсисе с использованием методик очистки крови может контролировать реакцию хозяина и избежать развития органной дисфункции. В последующем, *Honoré* предложил теорию пороговой модуляции, показав, что гемофильтрация также может удалять медиаторы из ткани. И, наконец, *Di Carlo* выдвинул гипотезу доставки медиатора, которая объясняет значительное удаление медиаторов через лимфу инфузией больших объемов кристаллоидов (что имеет место при проведении гемофильтрации), чем путем удаления эффлюента [198]. Но, к сожалению, наши знания об иммунологии и сепсисе недостаточны, чтобы точно понять, что и когда мы должны удалить, чтобы контролировать реакцию организма у этой категории пациентов.

В последнее десятилетие важные исследования дали некоторые ответы относительно эффективности этих методов для снижения смертности при сепсисе и удаления медиаторов. В России было завершено только одно крупное РКИ по плазмаферезу, включившее 106 пациентов с септическим шоком, показавшее лучшую выживаемость в группе плазмафереза. Поскольку это было одноцентровое исследование, его результаты и не были воспроизведены [199]. Некоторые РКИ, проведенные с мембраной HCO, не продемонстрировали положительных результатов и еще не опубликованы. Большое многоцентровое РКИ сравнивало HVHF (70 мл/кг/ч) со стандартной гемофильтрацией (35 мл/кг/ч) у 140 пациентов с септическим шоком. Не было продемонстрировано никакого преимущества HVHF [160] и подтверждены результаты одноцентрового РКИ из Китая (280 пациентов) по сравнению 50 мл/кг/ч с 80 мл/кг/ч. Более того, РКИ из Франции по гемофильтрации, стартовавшее до развития ОПП у септических пациентов, досрочно прекращено по соображениям безопасности из-за более высокого балла по шкале SOFA в группе гемофильтрации по сравнению с группой стандартного лечения [200]. Наконец, только исследования на животных и небольшие рандомизированные или нерандомизированные иссле-

дования на людях показали положительные результаты, тогда как результаты всех РКИ были отрицательными, в том, что касается плазмафереза. Одно из объяснений заключается в том, что вместе с удалением «плохих вещей» при очищении крови, также удаляется много «хороших вещей», таких как антибиотики, витамины или полезные медиаторы, что, возможно, более вредно, чем польза от контроля за ответом организма [200].

В настоящее время контроль ответа хозяина с помощью очистки крови остается мечтой. Продолжается изучение новых методов, однако, с учетом результатов последних РКИ, нецелесообразно использование их в обычной практике или вне протоколов исследований. Следующие исследования должны быть направлены на сокращение пагубного воздействия очистки крови на антибиотики и витамины, чтобы иметь возможность выявить возможную пользу от иммуномодуляции в группе септических пациентов.

### **Экстракорпоральное очищение: за пределами почки, контроль патогена**

По определению, синдром, называемый сепсисом, подразумевает системное воспаление, которое изменяет содержание в крови активированных иммунных клеток, высвобождает медиаторов и гормонов и наличием молекул, связанных с патогеном или молекул тканевого повреждения. Модели, использующие в экспериментах *ex vivo* или *in vitro* плазму от септических пациентов или животных, подтвердили наличие молекул в плазме, которые могут изменять клеточные функции, даже в здоровых клетках. Как следствие, «очистка крови или плазмы» с использованием экстракорпорального контура с различными мембранами или фильтрами для удаления молекул путем конвекции/адсорбции/фильтрации привлекательна для врачей, несмотря на недавние разочаровывающие результаты РКИ [200]. В последнее время важными доказательствами участия воспаления в индукции септического ОПП является разработка картриджей, ориентированных на разные молекулы плазмы [202] с надеждой контролировать системные воспаления. Однако, целевые молекулы, которые могут быть удалены, остаются неуловимыми и не регистрируются доступными биомаркерами, оценкой функций клеток или оценкой функции тканей. Хотя воспаление и инфильтрация почек способствует развитию ОПП, инфильтрация в некоторых случаях может быть защитой для тканей. В качестве примера, было показано, что воспалительная адгезия моноцитов (недавно включенная) к сосудистой стенке почечной артерии вследствие активации CX3CR1 защищает почку крысы и человека [203]. Аллель I249 CX3CR1 ассоциируется как с повышенной адгезией моноцитов, так и снижением почечного повреждения у пациентов с сепсисом. Стратегия оказания помощи должна быть сосредоточена на хорошо признанных компонентах индукции воспаления и/или повреждения тканей, таких как эндотоксин и/или активированные клетки.

Удаление плазменного эндотоксина (EDTX) рассматривается как надежда уменьшить воспаление во время острой фазы тяжелого сепсиса. Гемоперфузия полимиксина В для удаления EDTX используется в течение нескольких лет в Японии в качестве стандартной терапии у пациентов с септическим шоком. Прежде чем продвигать этот метод для повсеместного использования, РКИ должны доказать преимущество этой методики на результаты, такие как, сокращение смертности, частоты развития органной недостаточности и продолжительности пребывания в ОРИТ. В этой перспективе в JAMA было опубликовано первое РКИ, включившее пациентов с септическим шоком вследствие острого перитонита [204]. Несмотря на небольшое количество зарегистрированных пациентов (64) и отсутствие измерений уровня плазменного EDTX, это многоцентровое исследование, при проведении ретроспективного анализа, продемонстрировало сокращение смертности на 28-й день в группе лечения (32%), с уменьшением потребности в вазопрессорной поддержке, в сравнении с группой контроля (53%). Недавно были опубликованы результаты РКИ, включившего 232 пациентов с септическим шоком, вызванного перитонитом [205]. Гемоперфузия с мембраной PMX не показала никакого преимущества в смертности на 28-



й и 90-й день. Даже после классификации, основанной на интенсивности системного воспалительного ответа (уровень IL-6 в плазме), завершение 2-х сеансов, после выбора по адекватности хирургической операции, гемоперфузия с мембраной PMX не показывала никаких преимуществ в смертности. Это РКИ может иметь некоторые ограничения, такие как, относительно небольшое число пациентов и отсутствие измерений уровня плазменного EDTX. Однако, также должны быть рассмотрены некоторые положительные аспекты: оценка качества хирургической помощи, которое обычно не учитывается, послеоперационная временная задержка для регистрации пациентов по снижению воздействия анестетиков на гипотензию, протоколы реанимации.

В заключении, при всей привлекательности концепции контроля за ответом хозяина или удаления плазменных медиаторов, особенно EDTX, до сих пор нет никакой реальной доказанной выгоды. Продолжающееся крупное РКИ в США (*EUPHRATES*), включающее большее количество пациентов с септическим шоком и высоким уровнем EDTX даст окончательный ответ на эти вопросы.

## **Системы поддержки печени**

### **Введение**

Значительный набор доступных систем для поддержки печени позволяет предположить, что дизайн, клиническое использование и конечная положительная точка остаются слабо определенными.

Опубликовано большое количество серий случаев, предлагающих преимущества и результатами РКИ, которые не продемонстрировали снижения смертности.

Системы можно разделить на (а) системы очистки, (б) биологические системы и (с) системы клеточной трансплантации.

К группам пациентов, у которых могут быть использованы данные системы, относятся: острая печеночная недостаточность на фоне хронической (*AcCLF*), алкогольный гепатит, острая печеночная недостаточность (*ALF*) и стабильные пациенты с циррозом печени с сильным кожным зудом.

Цели любой системы поддержки могут быть определены как биохимическое улучшение (билирубин, прямой и непрямой и аммиак), клиническое улучшение (гемодинамический статус, степень печеночной энцефалопатии, параметры коагуляции, выраженность зуда), а также уровень цитокинов и иммунная функция. У пациентов с острой печеночной недостаточностью есть возможность стабилизировать и стимулировать спонтанную регенерацию печени при *AcCLF*, чтобы стабилизировать состояние пациента и дать время для трансплантации печени. Исследований по роли таких систем при гипоксическом гепатите или септической дисфункции печени было проведено значительно меньше.

### **Системы очистки**

Они могут считаться стандартной заменой ЗПТ, диализные системы с альбумином, из которых *MARS* является наиболее часто встречаемой, где в обратный ток крови врезается контур, заполненный альбумином, внутри которого есть адсорбирующая колонка и почечный фильтр. Разделение плазмы и адсорбция представлены системой *Prometheus*, где плазму пропускают через адсорбционную колонку и почечный диализный фильтр перед возвращением пациенту. Плазмообмен - это простой процесс очистки, обменивающий плазму пациента с СЗП в соотношении 1: 1.

*Биологические системы.* Однопроходный альбуминовый диализ обеспечивается проведением медленного диализа (700 мл/мин) с 5% альбумином в стандартном гемофильтрационном растворе [206].

## Биологические системы

Эти системы обычно включают разделение плазмы; плазму затем очищают с использованием адсорбционной колонки с последующим прохождением через гепатоциты (свиньи), после чего обработанная плазма возвращается пациенту. Наиболее часто упоминаемыми системами являются биосинтетическая печеночная система (*BAL*) и экстракорпоральное вспомогательное печеночное устройство (*ELAD*), но другие также описали и сообщили системы.

Более экстремальная форма биологической поддержки печени включает трансплантацию гепатоцитов и вспомогательную трансплантацию печени.

## Эффекты терапии и конечные точки

Было показано, что объемная волемическая терапия способствует снижению уровня билирубина на 18% [207], тогда как при проведении альбуминового диализа отмечено увеличение уровней альбумина с увеличением билирубина и уменьшение клиренса.

ОПП также способствует ухудшению клиренса аммиака при циррозе печени. Проведение ЗПТ значительно уменьшает содержание аммиака [119] причем скорость этого снижения коррелирует с клиренсом мочевины.

Исследования по альбуминовому диализу (*SPAD*) продемонстрировали отличный клиренс аммиака, желчных кислот и билирубина [206].

Исследования с *MARS* продемонстрировали улучшение биохимических параметров в нескольких исследованиях с падением билирубина, почечных показателей и аммиака [208]. В равной степени часто сообщалось об улучшении гемодинамики и уменьшении уровня воспалительных цитокинов. РКИ [208], включившее 70 пациентов, продемонстрировало более быстрое разрешение печеночной энцефалопатии, чем в контрольной группе, но без разницы в смертности между группами.

Было также показано, что ЗПТ очень эффективна в снижении содержания аммиака [119]. Исследования по сравнению *MARS*, *Prometheus* и *SMT* [209] показали, что хотя *Prometheus* обеспечил увеличенный клиренс желчных кислот и билирубина, система *MARS* оказывает меньшее влияние на гемодинамику. В недавнем исследовании *Sponholz* [210] сравнивал *MARS* и *SPAD* в перекрестном исследовании. Обе системы были эффективны в уменьшении билирубина и желчных кислот при увеличении связывания альбумина. Система *MARS* была более эффективной для клиренса мочевины и креатинина из-за относительных скоростей потока.

Многочисленные исследования методик поддержки печени, как биологические, так и методики очищения показали преимущество в отношении биохимических, физиологических конечных точек и смертности [211] в серии случаев, что, к сожалению, не было подтверждено в РКИ [212, 213].

*MARS* по сравнению со стандартной терапией в большой когорте пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической печеночной недостаточности (*AcCLF*) в исследовании *RELIEF*, показало улучшение биохимических параметров без разницы в отношении смертности [214]. *Kribben et al.* изучали эффекты сепарации и адсорбции плазмы у пациентов с *AcCLF* [215]; общая терапия не влияла на выживание, хотя по результатам подгруппового анализа преимущества были продемонстрированы у пациентов с индексом MELD >30.

Были проведены многочисленные исследования, включающие экстракорпоральные вспомогательные печеночные устройства (*ELAD*), которые не продемонстрировали преимуществ в отношении смертности. Система *MARS* также изучалась в мультицентровом исследовании по *ALF* во Франции [216]. *MARS* -терапия ассоциировалась с большей вероятностью трансплантации; в то время как предикторами исхода были аметиламинофеновая этиология и уровень лактата.

## Удаление CO<sub>2</sub>

Системы экстракорпорального удаления CO<sub>2</sub> (*ECCO<sub>2</sub>R*) отличаются от обычных систем экстракорпоральной мембранной оксигенации (*ECMO*) с точки зрения кровотока, размера, типа сосудистого доступа и антикоагулянтной терапии. Соответственно, такие системы мало влияют на уровень оксигенации, в то время как они преимущественно удаляют CO<sub>2</sub>. Технологический прогресс привел к тому, что современные вено-венозные малоинвазивные системы *ECCO<sub>2</sub>R*, используются как для избежания и сокращения длительности принудительной ИВЛ при тяжелых острых обострениях у пациентов с ХОБЛ, так и для обеспечения ультрапротективной вентиляции у пациентов с ОРДС. Обычно предполагается, что технологические разработки могут быстро увеличить количество подходящих медицинских устройств для минимально инвазивного *ECCO<sub>2</sub>R*. Однако использование систем *ECCO<sub>2</sub>R*, которые менее инвазивны, чем системы *ECMO*, может сопровождаться своими собственными осложнениями, в основном связанными с осуществлением сосудистого доступа и режимом антикоагуляции.

Недавно были опубликованы обнадеживающие результаты законченных пилотных исследований, как в контексте ОРДС [218, 219], так и при обострении тяжелой ХОБЛ [220-223]. Результаты предварительного исследования клинической эффективности *Terragni* у 10 пациентов с ОРДС показало, что *ECCO<sub>2</sub>R* позволило безопасно уменьшить дыхательный объем с 6,3 мл/кг до 4,2 мл/кг идеальной массы тела [218]. Авторы также сообщили о благоприятном воздействии на провоспалительные цитокины и морфометрические легочные КТ параметры. Совсем недавно *Bein* опубликовал результаты РКИ, включившего 79 пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени, конечной целью которого было уменьшение дней свободных от вентиляции [219]. Авторы использовали безнасосную артериовенозную систему удаления CO<sub>2</sub>. В целом, исследование было отрицательным. Однако авторы сообщили о снижении смертности в группе более тяжелых пациентов ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт ст). Они также сообщили о меньшем использовании седативных препаратов и снижении уровня *IL-6* в плазме крови. Однако они также сообщили о трех случаях тяжелых осложнений при осуществлении артериального доступа.

В многоцентровом ретроспективном исследовании, включающем 21 пациента (14 с ХОБЛ) с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью при высоком риске неэффективности неинвазивной ИВЛ, *Kluge et al.* продемонстрировали низкую частоту интубации (10%) после подключения безнасосной артериовенозной системы удаления CO<sub>2</sub> [220]. Однако они также сообщили о высокой частоте кровотечений, связанных с использованием системы (два серьезных и семь умеренных) и одном случае развития ложной аневризмы. В настоящее время с целью снижения частоты осложнений, связанных с использованием данных методик широко распространено использование менее инвазивных вено-венозных систем. Совсем недавно *Burki et al.* сообщили о результатах пилотного открытого исследования с использованием вено-венозной системы, обеспечивающей *ECCO<sub>2</sub>R* со скоростью около 80 мл/мин (что составляет 1/3 от среднего значения физиологического удаления CO<sub>2</sub> у нормальных взрослых пациентов в состоянии покоя) при расходе крови, составляющем 350 и 500 мл/мин [221]. Соответствующий сосудистый доступ был осуществлен с помощью установки в центральную вену специального двухпросветного катетера (15,5 F). В группе пациентов с высоким риском неэффективности неинвазивной ИВЛ, авторы сообщили, что у всех семи пациентов удалось избежать интубации. Используя другое устройство, *Del Sorbo et al.* сообщили о результатах исследования в когорте попарно сопоставимых пациентов с историческим контролем, в том числе в экспериментальной группе, включавшей 25 пациентов с обострением тяжелой ХОБЛ с высоким риском неэффективности неинвазивной ИВЛ [222]. Риск интубации был три раза ниже ( $p = 0,047$ ), чем в контрольной группе, с частотой интубации 12 и 33%, соответственно. Госпитальная летальность была значительно ниже в основной группе (8%), но с большим до-

верительным интервалом (95% ДИ 1,0-26,0) против 33% (95% ДИ 18,0-57,5). Все три ранее упомянутых исследования подтвердили возможность эффективного снижения уровня  $PaCO_2$  и увеличения  $pH$  при использовании различных устройств [220-222]. Наконец, также доступны некоторые данные в отношении  $ECCO_2R$  у уже интубированных пациентов с ХОБЛ, либо в качестве первичного терапевтического варианта, либо после неэффективности проводимой неинвазивной ИВЛ. У пяти таких тяжелых пациентов, у которых лечение было начато сразу после интубации, *Abrams et al.* сообщили о медиане задержки 4 ч (с максимальной продолжительностью 21,5 ч) между началом  $ECCO_2R$  и экстубацией [223]. Средняя продолжительность  $ECCO_2R$  по данным этих авторов составила  $193,0 + 76,5$  ч, а среднее время до способности самостоятельно передвигаться после начала проведения  $ECCO_2R$  -  $29,4 \pm 12,6$  ч. Однако *Burki et al.* сообщили о менее позитивных результатах в подгруппе пациентов с ХОБЛ, у которых  $ECCO_2R$  было начато намного позже после интубации [221].

На сегодняшний день ни одно РКИ не оценило эффективность минимально инвазивного  $ECCO_2R$  либо при ОРДС, либо у пациентов с обострением тяжелой гиперкапнической ХОБЛ. Необходимо срочное проведение таких исследований. В частности, при обострении тяжелой ХОБЛ важно оценить с помощью таких РКИ эффективность и безопасность метода в отношении соответствующих клинических конечных точек, ограниченных не только краткосрочными событиями в ОРИТ. При положительных результатах, такие исследования также могут значительно улучшить результаты, ориентированные на пациента, не ограничиваясь только краткосрочным периодом нахождения в ОРИТ. Это также может помочь этически реализовать такие экспансивные технологии на практике.

## **Биомаркеры остановки клеточного цикла: новое оружие для новой битвы**

ОПП является важной проблемой здравоохранения не только потому, что синдром является смертельным состоянием сам по себе, но также потому, что он представляет собой отправную точку для развития ХБП [224]. ОПП сопровождается высокой смертностью из-за сопутствующих заболеваний и управленческих проблем, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии [225]. Однако, ОПП - это нечто большее. Даже минимальное повреждение почек из-за воздействия на канальцевые или клубочковые структуры может способствовать развитию прогрессирующего апоптоза и фиброза и, возможно, значительному разрушению клубочков с неизбежной гиперфильтрацией остаточной паренхимы. Таким образом, ОПП представлять опасность в плане развития возможных последствий для пациента. В последнее время было предпринято несколько стандартизаций определения/классификации ОПП, прежде всего направленных на раннюю диагностику ОПП/дисфункции. Эти усилия также включают открытие и валидацию новых биомаркеров ОПП.

Несмотря на растущий объем публикаций, многие новые биомаркеры до сих пор не используются в клинической практике из-за ряда нерешенных вопросов [226]. Первым является отсутствие специфичности при ОПП некоторых молекул. Ложноположительные результаты, связанные с повышением уровня биомаркеров при острых и хронических сопутствующих заболеваниях у пациентов без ОПП регистрировались достаточно часто. Второй - отсутствие чувствительности некоторых маркеров, особенно при самых ранних стадиях повреждения почек. Третий - отсутствие клинически значимых и проверенных значений уровней биомаркеров, которые помогают инициировать соответствующие вмешательства и корригировать лечение пациента. К тому же, основная проблема заключалась в том, что, при развитии значительного повреждения, возможность изменения клинического течения и особенно фазы восстановления считалась минимальной или отсутствовала вовсе. Частота, с которой это может происходить, неизвестна, но, как известно, у значительного числа пациентов с ОПП функция почек восстанавливается [227]. Следова-

тельно, общий консенсус состоит в том, что, по крайней мере, некоторая часть почек может быть спасена и ранняя идентификация и вмешательство, вероятно, будут в пользу пациента. Это может быть особенно актуально на самых ранних стадиях стресса и повреждения, когда это способствует предотвращению дальнейшего повреждения и сохранению остаточной почечной функции, например, путем отмены потенциально вредных нефротоксических препаратов и проведения дополнительных вспомогательных мероприятий, таких как, повышенное внимание к балансу жидкости и гемодинамике [91].

Существует единодушное согласие относительно того, что должен быть выработан конкретный план для борьбы с ОПП и его последствиями. Стратегическое движение научного сообщества по предотвращению, протекции, диагностике и лечению ОПП определено не только для спасения многих жизней от острого повреждения, но и для того, чтобы избежать эволюции в ХБП либо путем уменьшения степени повреждения, либо облегчения заживления и восстановления поврежденной почечной паренхимы. Однако реализации всех этих подходов препятствовало отсутствие надежных методов ранней диагностики повреждения и раннего выявления пациентов, находящихся в группе риска.

Недавно *FDA* сделало важный шаг вперед в битве против ОПП и его последствий. *FDA* разрешило использовать тест *NephroCheck* (*Astute Medical Inc. San-Diego, USA*) - быстрый тест для количественного измерения биомаркеров остановки клеточного цикла, таких как, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (*TIMP2*) и инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-7 (*IGFBP7*) [228]. Сочетание двух биомаркеров (*[TIMP2]* + *[IGFBP7]*), по-видимому, очень прогностично в плане развития среднетяжелого и тяжелого ОПП в ближайшие 12-24 ч.

Ранее проведенное международное многоцентровое исследование *Sapphire*, включившее 728 пациентов, находящихся в критическом состоянии показало, что повышение комбинации биомаркеров по результатам этого теста специфично для ОПП (т. е. не вызвано другими сопутствующими заболеваниями, таким как сепсис или ХБП). Это может служить сигналом «почечной тревоги», который определяет что пациент находится в группе неизбежного риска развития ОПП [229]. Считается, что эти биомаркеры увеличиваются в ответ на стрессовое или раннее клеточное повреждение в почках, которое связано с различными типами воздействий, вызывающих ОПП. Первичное клиническое значение уровня этих биомаркеров (0,3) было получено по данным исследования *Sapphire*, и валидировано в новой когорте 153-х пациентов в критическом состоянии (исследование *Opal*) [230]. Эта отсечка была выбрана в связи с высокой чувствительностью первичной конечной точки к развитию средне тяжелого и тяжелого ОПП в ближайшие 12 ч, с намерением использовать данную методику диагностики в рутинной клинической практике для выявления пациентов с высоким риском развития ОПП, которые являются кандидатами для проведения почечно сберегающих технологий, изложенных в руководстве KDIGO для пациентов с высоким риском развития ОПП [91]. Вторая высоко специфичная отсечка (2,0) была выбрана и проверена с целью определения подгруппы пациентов, которые находятся на самом высоком уровне риска развития ОПП и, следовательно, возможно требуют более активных вмешательств. Обе отсечки (0,3 и 2,0) были в последствии валидированы в исследовании *Topaz* (23 отделения в США, 408 пациентов в критическом состоянии) [231].

*NephroCheck* количественно измеряет комбинацию двух биомаркеров остановки клеточного цикла (*[TIMP2]* + *[IGFBP7]*) как для выбора методов точечной терапии, так и для других лабораторных платформ, что расширяет доступность теста во всем мире [232].

Согласно недавней публикации инициативной группы по качественному острому диализу (*the Acute Dialysis Quality initiative consensus group*) [233], есть необходимость раннего выявления повреждения или риска развития ОПП, особенно у тех пациентов, у которых креатинин еще отрицательный, а биомаркеры позитивны. В этом смысле, *NephroCheck* может использоваться отдельно или в сочетании с другими биомаркерами

ОПП как дифференциальный тест. Все эти соображения предполагают, что ранняя диагностика или оценка риска повреждения может не только способствовать выявлению причины ОПП и смягчению его последствий, но также может помочь идентифицировать пациентов, у которых из-за высокой восприимчивости даже при незначительном воздействии может развиваться тяжелое повреждение. Даже субклиническое повреждение (нормальный уровень креатинина), которое может показаться незначительным, может сопровождаться значительным паренхиматозным повреждением [22]. Это может быть недооценено из-за наличия значительного функционального почечного резерва (RFR) и отсутствия клинических признаков и симптомов [23]. Однако повреждение сопровождается снижением функционирования почечной массы и способствует прогрессирующему ухудшению функции почек с высокой восприимчивостью к будущему повреждению. Этот процесс может быть стартом для развития ХБП.

Поэтому мы должны использовать все инструменты, чтобы поднять уровень терапии в этой категории пациентов. Простой тест, выполненный у пациентов в критическом состоянии с риском развития ОПП - это то, что вероятно, станет полезным новым оружием в битве против ОПП. В этой области *FDA* сделала важный шаг, предоставив новый инструмент, позволяющий сигнализировать о том, что пациенты находятся в группе непосредственного риска. Мы должны сделать следующий шаг в использовании этого нового инструмента, который поможет нам улучшить тактику лечения у этой категории пациентов.