



REVIEW

Open Access

Acute kidney injury in neurocritical care



Faeq Husain-Syed^{1,2†}, Tomonori Takeuchi^{3,4†}, Javier A. Neyra³, Gonzalo Ramírez-Guerrero^{5,6,7}, Mitchell H. Rosner¹, Claudio Ronco^{8,9} and Ashita J. Tolwani^{3*}

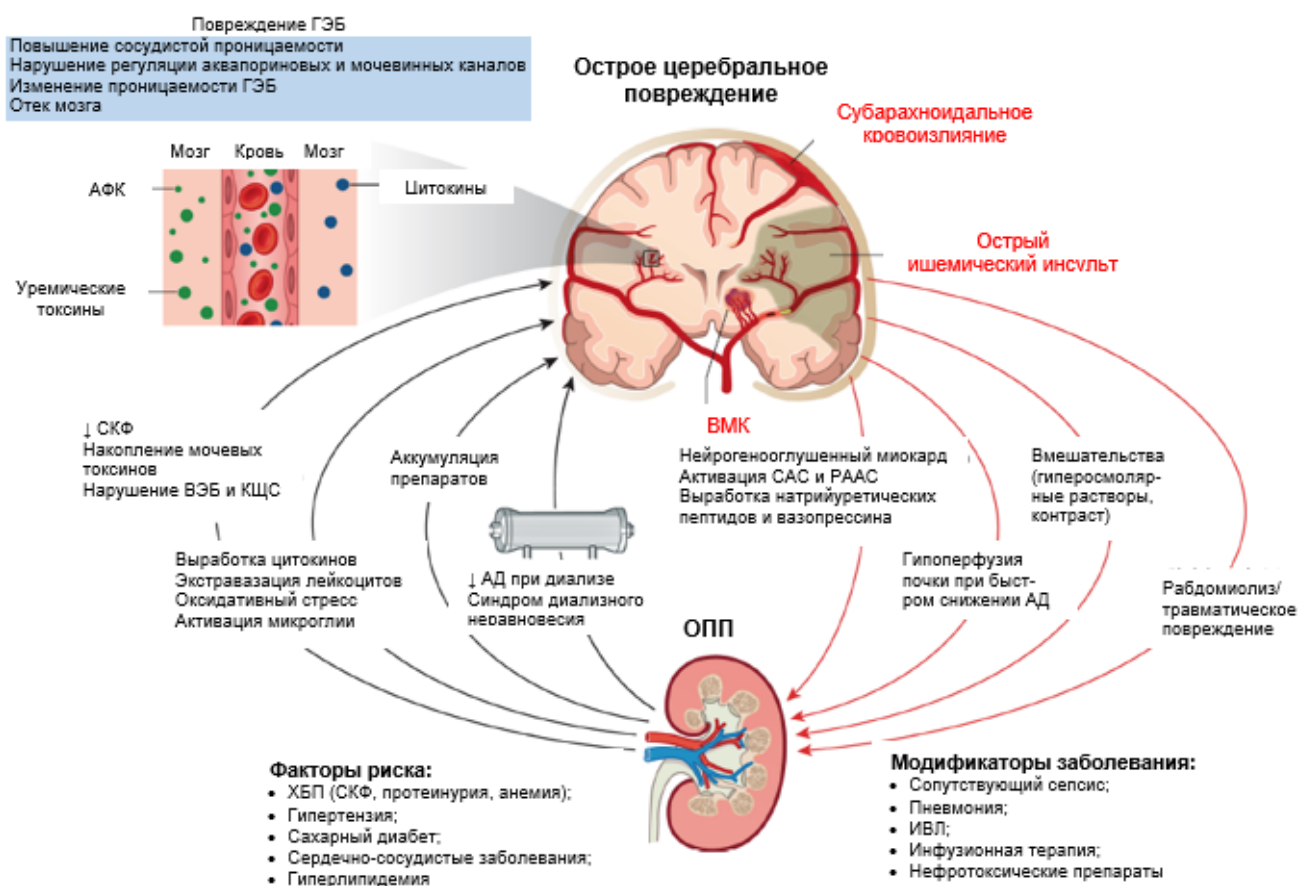
Острое почечное повреждение у нейрореанимационных пациентов

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*

Аннотация

Примерно у 20% пациентов с острым церебральным повреждением развивается острое почечное повреждение (ОПП), что ухудшает их исход. Метаболические и воспалительные изменения, связанные с ОПП, вероятно, способствуют длительному повреждению головного мозга и отеку. Поэтому признание ОПП важно для эффективного лечения острого церебрального повреждения и его последствий. В этом обзоре обсуждаются причины возникновения и последствия ОПП у взрослых в критическом состоянии с острыми церебральными повреждениями, обрисовываются потенциальные механизмы, связывающие прогрессирование ОПП и острого церебрального повреждения, а также освещаются принципы лечения ОПП. Индивидуальные подходы включают оптимизацию артериального давления, управление внутричерепным давлением, корректировку дозировок лекарств и оценку типа вводимых инфузионных растворов. Профилактические меры включают отказ от нефротоксических препаратов, улучшение гемодинамики и баланса жидкости, а также устранение сопутствующих синдромов ОПП. Пациенты с острым церебральным повреждением, которым проводится заместительная почечная терапия (ЗПТ), более подвержены неврологическим осложнениям. ЗПТ может отрицательно влиять на мозговой кровоток, внутричерепное давление и оксигенацию тканей головного мозга, причем эффекты связаны с конкретными методами ЗПТ. Непрерывная ЗПТ предпочтительна для лучшей гемодинамической стабильности и снижения риска синдрома диализного неравновесия. Потенциальные модификации ЗПТ для пациентов с острым церебральным повреждением включают корректировку скорости диализата и кровотока, осмотерапию и альтернативные методы антикоагуляции. Будущие исследования должны выяснить, улучшают ли эти стратегии исходы пациентов и может ли использование новых биомаркеров смягчить осложнения, связанные с ОПП, у пациентов с острым церебральным повреждением.

Графическая абстракция



АФК – активные формы кислорода; **ВМК** – внутримозговое кровоизлияние; **ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер; **ОПП** – острое почечное повреждение; **РААС** – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; **САС** – симпатoadреналовая система; **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации; **ХБП** – хроническая болезнь почек.

Фон

Острое почечное повреждение (ОПП) в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) является независимым фактором риска смерти. Зарегистрированные показатели смертности от ОПП при заместительной почечной терапии (40–55%) выше, чем показатели смертности от инфаркта миокарда (20%), сепсиса без ОПП (15–25%) или ОРДС, требующего ИВЛ (30–40%) [1]. Столь высокий уровень смертности объясняется системным воздействием ОПП на мозг, сердце, легкие, печень и желудочно-кишечный тракт, что связывает ОПП с различными синдромами (**Таблица 1**) [2]. За пределами острой фазы ОПП увеличивает вероятность развития хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых осложнений, рецидивов ОПП и функциональных нарушений [3].

Таблица 1. Распространенные причины ОПП в условиях отделения интенсивной терапии

Этиология	Определение	Эпидемиология	Патофизиология	Лечение
Сепсис-индуцированное ОПП	Нет консенсусного определения; Рабочая группа ADQI предложила наличие как консенсусных критериев сепсиса (согласно рекомендациям Sepsis-3), так и критериев ОПП (согласно рекомендациям KDIGO), когда ОПП возникает в течение 7 дней после постановки диагноза сепсиса	Наиболее частая причина ОПП (45–70% случаев ОПП в ОИТ)	Ключевые факторы: -Перераспределение внутрисочечной перфузии вследствие изменения тонуса/функции сосудов и шунтирования; - Воспаление; -Окислительный стресс; -Иммунологическая и вегетативная дисрегуляция; -Аномальная клеточная реакция на травму	Контроль источника, лечение противомикробными препаратами, инфузионная терапия и вазопрессоры
ОПП, ассоциированное с кардиохирургией	Нет единого определения, но критерии KDIGO становятся стандартными	Вторая по распространенности причина ОПП (20–25% случаев ОПП в ОИТ)	Ключевые факторы: -Ишемически-реперфузионное повреждение почек вследствие экстракорпорального кровообращения; -Гемолиз; -Воспаление; -Окислительный стресс	В исследовании PrevAKI раннее внедрение пакетов лечения KDIGO снизило частоту ОПП на 10–15 % в группе высокого риска
Кардиоренальный синдром	-Тип 1: Острое сердечно-сосудистое заболевание, приводящее к ОПП; -Тип 3: ОПП, вызывающее сердечную дисфункцию; -Тип 5: Системные заболевания, вызывающие одновременную дисфункцию сердца и почек	У 45–65% пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ развивается заболевание почек	-Тип 1: Недостаточное наполнение почечных артерий и повышенный венозный застой из-за дисфункции правого желудочка; -Тип 3: Не полностью понят; нарушения сократимости миокарда, вероятно, вследствие воспалительных инфильтратов в сердечной ткани; -Тип 5: Сепсис является наиболее распространенным примером в ОИТ	Ступенчатая фармакологическая терапия для снятия симптомов застоя; легкие и умеренные приросты креатинина на фоне противоотечной терапии не связаны с отрицательными исходами и скорее отражают изменения клубочковой гемодинамики без повреждения клеток канальцев (так называемое функциональное повреждение)
Гепаторенальный синдром	-Абсолютное увеличение креатинина ≥ 26.5 мкмоль/л в течение 48 часов или увеличение креатинина более, чем в 1,5 раза от исходного уровня; или диурез $< 0,5$ мл/кг/час в течение 6 часов [7]; -Цирроз печени с асцитом; -Отсутствие динамики креатинина после 48 часов отмены диуретиков и увеличения объема с помощью альбумина;	У 50% пациентов с циррозом печени развивается ОПП	Прежде всего за счет интенсивной почечной вазоконстрикции без структурного поражения почек в результате висцеральной артериальной вазодилатации и центральной гиповолемии; может сочетаться с острым кардиоренальным синдромом, вызванным цирротической кардиомиопатией, или правожелудочковой недостаточностью, вызванной портوپульмональной гипертензией	-Альбумин (1 г/кг, максимум до 100 г в день); -Терлипрессин (препарат первой линии); -Норадреналин (требуется постоянная инфузия в ОИТ); -Мидодрин + Октреотид (максимум 24–48 часов, и только если терлипрессин недоступен или противопоказан);

	-Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксических препаратов; -Протеинурия <500 мг/сутки и гематурия <50 эритроцитов в поле зрения высокого разрешения или отсутствие отклонений от нормы при УЗИ почек			-Пересадка печени
Внутрибрюшная гипертензия (ВБД)	Внутрибрюшная гипертензия определяется как ВБД >12 мм рт. ст.; острый компартмент-синдром определяется как ВБД >20 мм рт. ст., связанное с новой органной дисфункцией	Линейная связь между внутрибрюшной гипертензией и тяжестью снижения функции почек	Как и в случае с кардиоренальным и гепаторенальным синдромом, ключевыми факторами являются: -Снижение почечной перфузии и повышение интерстициального давления (последнее из-за увеличения венозного застоя и/или сдавления мочеточника); -Системное воспаление из-за нарушения висцеральной перфузии способствует повреждению почек	-Парацентез асцита; -Коррекция положительного баланса жидкости (избегание чрезмерного введения жидкости, применение диуретиков); - Адекватная седация и анальгезия для контроля тонуса мышц живота; -Декомпрессивная лапаротомия
Нефротоксическое воздействие	Нефротоксические препараты (например, противомикробные препараты [ванкомицин, пиперацillin/тазобактам, аминогликозиды, ацикловир, амфотерицин], йодсодержащие контрастные вещества, гидроксипропилкрахмал, маннитол) и эндогенные токсины (например, миоглобин, мочевая кислота), вызывающие снижение функции почек	В зависимости от токсина, его концентрации на канальцевом уровне и тяжести основного заболевания почек	Ключевые факторы включают в себя: -Прямое цитотоксическое воздействие на эпителиальные или эндотелиальные клетки почечных канальцев; -Нарушение почечной гемодинамики; -Преципитация метаболитов или кристаллов, или образование трубчатых цилиндров; -Может вызвать интерстициальный нефрит (см. ниже)	-Избегание и/или ограниченное использование нефротоксических веществ, особенно у пациентов с заболеваниями почек; -Контроль за уровнем препарата
ОПП, ассоциированное с онкологией	Критерии ОПП (согласно рекомендациям KDIGO)	У ~54% онкологических больных развивается ОПП в условиях ОИТ	Специфические для рака причины могут включать в себя: -Нефротоксическая химиотерапия; -Кастовая нефропатия; -Лимфоматозная инфильтрация/обструктивная нефропатия; -Тромботическая микроангиопатия; -Синдром лизиса опухоли; -Гиперкальциемия; -Гломерулярные заболевания	Прекращение/уменьшение количества вызывающего агента, если это возможно; лечение основного заболевания
Быстрое прогрессирование гломерулонефрита	Быстрое снижение функции почек с гистологическим аналогом серповидного гломерулонефрита	Редкое заболевание (7 случаев на миллион населения в год)	У генетически предрасположенных пациентов различные агенты могут активировать аутоим-	В зависимости от основного заболевания; обычно иммунодепрессанты

			мунный ответ, приводящий к воспалению и повреждению клубочков (например, ANCA-ассоциированный васкулит, заболевание антигломерулярной базальной мембраны)	
Острый интерстициальный нефрит	Определяется как «острое воспаление почек, характеризующееся клеточной и жидкостной экссудацией в интерстициальной ткани, сопровождающееся, но не зависящее от дегенерации эпителия; экссудат не носит гнойного характера, поражения могут быть как диффузными, так и очаговыми»	Заболеваемость колеблется от 1% до 3% у пациентов, которым проводится биопсия почки по любому показанию	У генетически предрасположенных пациентов лекарства или инфекционные агенты могут активировать аутоиммунную реакцию, приводящую к инфильтрации интерстициальных воспалительных клеток, что потенциально может привести к интерстициальному фиброзу	Прекращение действия вызывающего агента, если это возможно (например, пенициллины, хинолоны, НПВП, фенитоин, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол); рассмотреть возможность короткого курса кортикостероидов
Постренальное ОПП	Снижение функции почек вследствие экстраренальной (например, гипертрофия простаты, рак) или внутривисочечной (например, нефролитиаз) обструкции; ОПП требует двусторонней или односторонней обструкции у пациентов с единственной почкой или ХБП	~10% общего ОПП у госпитализированных пациентов	Обструкция приводит к повышению внутриклубочкового давления, нарушению почечного кровотока и воспалительным процессам, приводящим к снижению функции почек, в зависимости от исходной функции и тяжести обструкции	-Лечение основной причины; -Катетеризация мочевого пузыря; -Двойной J уретральный стент



В контексте нейрореанимационной помощи диагностика ОПП имеет важное значение для лечения острого повреждения головного мозга. В этой статье обобщены эпидемиология и исходы ОПП у взрослых нейрореанимационных пациентов, поступивших в ОИТ, с акцентом на черепно-мозговую травму (ЧМТ), субарахноидальное кровоизлияние (САК), внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и острый ишемический инсульт. В обзоре исследуются потенциальные механизмы ОПП и их участие во взаимном прогрессировании острого церебрального повреждения, а также освещаются основные принципы терапии ОПП. Кроме того, обсуждаются соображения по методикам ЗПТ в контексте острого церебрального повреждения.

Эпидемиология ОПП и исходы нейрореанимационной помощи

Исследований распространенности ОПП в нейрореанимационных отделениях немного, и их результаты варьируются в зависимости от определения ОПП [4–6] (**Таблица 2**). Диагностика и классификация ОПП основаны на консенсусных критериях KDIGO 2012 года [6] (**Таблица 3, левая панель**). Эта трехступенчатая система классификации тяжести основана на изменениях концентрации креатинина в сыворотке и диуреза. Однако в большинстве исследований нейрореанимационной помощи использовались только определения, основанные на креатинине, поскольку данные по креатинину легко доступны в электронных медицинских картах, при этом значительная часть пациентов с ОПП не учитывается [7].

В многонациональном исследовании, охватывающем 97 ОИТ и более 1800 пациентов, из которых у 25,9% первично были диагностированы неврологические симптомы, у 57% всей когорты ОПП развилось по критериям KDIGO в течение первой недели госпитализации [8]. Среди них у 39% наблюдалось ОПП 2–3 стадии, а 13,5% требовалось ЗПТ, что составляло 23,5% случаев ОПП [8]. Хотя данные о частоте ОПП среди нейрореанимационных пациентов в большинстве случаев основаны на ретроспективных исследованиях в отдельных центрах и исключают случаи ОПП при поступлении, недавнее исследование в смешанном неврологическом/нейрохирургическом ОИТ показало, что общая частота ОПП составила 23,5% с использованием критериев KDIGO. [9]. Интересно, что сходная частота ОПП отмечена и при специфических патологиях головного мозга, включая ЧМТ: 11,9–26,7% (KDIGO, только креатинин) [10–14] и 17,7% (креатинин/диурез KDIGO) [15]; острый ишемический инсульт – 20,9–43,3% (KDIGO, только креатинин) [16,17]; нетравматическое аневризматическое САК – 16,7–23,7% (KDIGO, только креатинин) [18,19] и ВМК – 20,0–29,9% [18,20–22].

Таблица 2. Частота ОПП и ЗПТ и связанные с ними исходы у нейрореанимационных пациентов в критическом состоянии

Иссле-дова-ние	Дизайн	Популяция	Критерии исключения	Определение ОПП	Частота ОПП	Частота ЗПТ	Исходы
Травматическое повреждение мозга							
Li et al. (2011)	Ретроспективное одноцентровое (n = 136)	Возраст ≥ 16 лет с тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов)	Ранее существовавшее заболевание почек (не определено); Пребывание в ОИТ < 48 часов	Креатинин и ди-урез (AKIN)	Всего 23% (1 стадия: 15,7%; 2 стадия: 5,1%; 3 стадия: 2,3%)	-	У 94% развилось ОПП в течение недели после ЧМТ; Смертность при ОПП выше (17% против 11%; $P < 0,001$)
Maguigan et al. (2017)	Ретроспективное одноцентровое (n = 162)	Взрослые с тяжелой ЧМТ (ШКГ < 9 баллов) с ≥ 2 дозами гипертонического раствора натрия	Краниотомия из-за повы-шенного ВЧД	Креатинин (RIFLE)	10.5%	-	ОПП чаще встречается в группе непрерывной ин-фузии, чем в группе болюсной инфузии (12,9% против 0%; $P = 0,025$)
Luu et al. (2021)	Исследование регистра США с использованием Национального банка данных о травмах (n = 37 851)	Взрослые с тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов)	ХБП (не определено); Пребывание в ОИТ < 48 часов	Креатинин (AKIN)	2.1% (3 стадия)	-	Тяжелое ОПП связано с внутрибольничной смерт-ностью (ОШ, 2,03; 95% ДИ, 1,64–2,52), необходи-мостью трахеостомии (ОШ, 2,10; 95% ДИ, 1,52–2,89) и установкой чрескожной гастростомы (ОШ, 1,88; 95% ДИ, 1,45–2,45)
Robba et al. (2021)	Проспективное многоцентровое (n = 1 262)	Взрослые с тяжелой ЧМТ	> 24 часа после травмы; Пребывание в ОИТ < 72 часов; < 2 значений креа-тинина в течение первых 7 дней пребывания в ОИТ	Креатинин (KDIGO)	Всего 11.9% (1 стадия: 7.8%; 2 стадия: 1.1%; 3 стадия: 2.9%)	1.8%	Развитие ОПП в среднем в течение 2 (IQR, 1–4) дней; Пациенты с ОПП контролируются с помощью ВЧД чаще, чем пациенты без ОПП (71,9% против 61,1%, $P = 0,019$), и это связано с более высоким Na (151 ± 9 против 147 ± 6 ммоль/л) и частотой ОДН (42,7% против 31,0%; $P = 0,006$); ХБП, диабет, осмотическая терапия и Na ≥ 150 ммоль/л в первые 3 дня после госпитализации, связаны с ОПП
Skrifvars et al. (2021)	Проспективное многоцентровое (n = 568)	Возраст ≥ 15 лет с ЧМТ сред-ней и тяжелой степени (ШКГ ≤ 12 баллов)	Множественные в кон-тексте рандомизирован-ного исследования; ШКГ=3 баллов и фиксированные зрачки; ХБП 5 стадии	Креатинин (KDIGO)	14,0%, используя креатинин при по-ступлении в каче-стве исходного уровня	-	Развитие ОПП в среднем в течение 6 (IQR, 3–8) дней; Маннитол на 1-й или 2-й день, но не гипертониче-ский раствор натрия, связан с повышенным риском ОПП (ОШ, 2,9; 95% ДИ, 1,3–6,7)
Wang et al. (2021)	Ретроспективное одноцентровое (n = 419)	Пациенты с тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 9 баллов), госпитали-зированные в нейрохирурги-ческое отделение	ХБП (не определено); госпитализация ≥ 6 ч по-сле травмы	Креатинин (KDIGO)	В целом 19,8% (1 стадия: 9,7%; 2 стадия: 3,4%; 3 стадия: 6,7%)	-	Развитие ОПП в течение медианного периода в 1 день (межквартильный размах, 1–2 дня); Развитие ОПП (ОШ, 3,79; $P = 0,004$) и самая высо-кая стадия ОПП (ОШ, 3,12; $P < 0,01$) связаны со смертностью

Huang et al. (2022)	Ретроспективное одноцентровое (n = 1648)	Пациенты с тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤9 баллов), госпитализированные в отделение нейрореанимации	ХБП 5 степени тяжести; пребывание в ОИТ ≤24 ч	Креатинин и диурез (RIFLE, AKIN, KDIGO)	KDIGO: 17.7%; AKIN: 17.1%; RIFLE: 12.7%	-	Критерии KDIGO позволяют выявить наибольшую долю пациентов с ОПП
Liu et al. (2023)	Ретроспективное одноцентровое (n = 2470)	Взрослые пациенты с ЧМТ, госпитализированные в ОИТ (легкая ЧМТ 48.5%, средняя ЧМТ 13.7%, тяжелая ЧМТ 37.9%)	ОПП в течение 24 часов после госпитализации в ОИТ	Креатинин (KDIGO)	Всего 21.0% (1 стадия: 16.7%; 2 стадия: 3.2%; 3 стадия: 1.2%)	-	Уровень магния в сыворотке <0,62 ммоль/л независимо ассоциирован с ОПП
Huet et al. (2023)	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное исследование (постанализ исследования COBI; n = 322)	Взрослые с ЧМТ средней и тяжелой степени (ШКГ ≤12), рандомизированные в группу непрерывной терапии гипертоническим раствором натрия в течение не менее 48 часов (целевой уровень натрия 150–155 ммоль/л)	Время от появления симптомов до рандомизации в ОИТ >24 ч; Шкала комы Глазго = 3; Задержка жидкости	Креатинин (KDIGO)	26.7%	В целом 1.9%	Аналогичные показатели частоты ОПП в группе вмешательства и контрольной группе (24,5% против 28,9%; P=0,45)
Аневризматическое и не аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние							
Zacharia et al. (2009)	Проспективное одноцентровое (n = 787)	Взрослые с аневризматическим САК, госпитализированные в нейроОИТ	-	Креатинин (RIFLE)	23.1% (риск развития)	-	ОПП ассоциируется с плохой выживаемостью в течение 3 месяцев и функциональным исходом (OR, 2,01; P <0,021)
Kumar et al. (2014)	Ретроспективное одноцентровое (n = 736)	Взрослые с аневризматическим и не аневризматическим САК, госпитализированные в нейроОИТ	ХБП 5 степени тяжести; пребывание в ОИТ <24 ч	SCr (AKIN) более 14 дней	9.0%	В целом 0.3%	ОПП ассоциируется с повышенной смертностью (OR 2,33; 95% ДИ 1,27–4,30); Гипертонический раствор – сильнейший фактор риска ОПП; При повышении уровня натрия в сыворотке на 1 ммоль/л риск ОПП увеличивается на 5,4% (95% ДИ 1,4–9,7)
Sadan et al. (2017)	Ретроспективное одноцентровое (n = 1267)	Взрослые с аневризматическим САК, госпитализированные в нейроОИТ	Пребывание в отделении интенсивной терапии <6 ч; повторная госпитализация	Креатинин (KDIGO)	16.7%	-	Уровень смертности в группе с ОПП выше (28,3% против 6,1%; P <0,001); Восстановление функции почек (перевод за вычетом уровня креатинина при поступлении ≤26.5 мкмоль/л) в 78,8% случаев ОПП
Tujjar et al. (2017)	Ретроспективное одноцентровое (n = 647)	Взрослые с аневризматическим САК, госпитализированные в многопрофильное ОИТ	Время от появления симптомов до поступления в ОИТ >96 ч; пребывание в ОИТ <48 ч; ХБП 5 степени тяжести	Креатинин и диурез (AKIN)	12.4%	В целом 0.5%	Медианное время до развития ОПП: 8 (межквартильный размах, 4–10) дней; ОПП ассоциируется с более тяжелыми неврологическими нарушениями и более агрессивной терапией в ОИТ; Многофакторный регрессионный анализ не выявил связи между ОПП и смертностью в ОИТ
Sadan et al. (2020)	Проспективное, одноцентровое, рандомизированное	Взрослые с аневризматическим САК, госпитализированные в нейроОИТ	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (KDIGO)	23.7%	-	Медианное время до развития ОПП: 3 (межквартильный размах, 2–7) дня;

	ное пилотное исследование (n = 59)						ОПП чаще встречалась в группе NaCl, чем в группе NaCl/ацетата Na (53,3% против 11,8%; $P=0,01$); Различий в новых биомаркерах ОПП не отмечено
Внутричерепное кровоизлияние (ВМК)							
Riha et al. (2017)	Ретроспективное многоцентровое исследование (n = 243; непарная когорта, n = 243; параллельная по склонности когорта: n = 100)	Пациент старше 17 лет с ВМК, получающий постоянное внутривенное введение 3% гипертонического раствора натрия, госпитализирован в нейрореанимацию	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (AKIN)	26,0% в непарной когорте, 20,0% в парной по склонности когорте	-	ОПП чаще встречается у пациентов с гиперхлоремией, чем у пациентов без гиперхлоремии (несопоставленная когорта: 35,0% против 9,2%; когорта с подобранной предрасположенностью: 30,0% против 10,0%)
Burgess et al. (2018)	Проспективное одноцентровое (n = 448)	Взрослые со спонтанным ВМК, госпитализированные в ОИТ	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (AKIN)	Всего 29.9% (1 стадия: 25.4%; 2 стадия: 2.9%; 3 стадия: 1.6%)	-	В течение первых 12 часов снижение САД >90 мм рт. ст. увеличивает риск ОПП у пациентов с нормальной функцией почек (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,19–3,62) и ХБП (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,26–12,15)
Острый ишемический инсульт (ОИИ)							
Lin et al. (2015)	Ретроспективное одноцентровое (n = 432)	Пациенты в возрасте старше 20 лет с острым инсультом и инфузией маннитола, госпитализированные в отделение нейрореанимации (62,3% с ишемическим инсультом)	ОПП до терапии маннитолом; ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (AKIN)	6.5%	-	Диабет, более низкая исходная СКФ, более высокий начальный балл по шкале NIHSS и использование диуретиков, ассоциируются с ОПП
Wang et al. (2018)	Ретроспективное одноцентровое (n = 647)	Взрослые с инсультом, госпитализированные в отделение нейрореанимации (28.1% геморрагический инсульт, 71.9% ишемический инсульт)	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (KDIGO)	Всего 20.9% (1 стадия: 13.0%; 2 стадия: 4.0%; 3 стадия: 3.9%)	-	Независимые факторы риска ОПП: - более высокий балл по шкале NIHSS (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,00–1,05), - гипертония (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,00–2,53) и - инфекционные осложнения (ОШ 3,39; 95% ДИ 2,00–5,80); Тяжесть ОПП связана с повышенной смертностью в больнице
Gwak et al. (2021)	Ретроспективное одноцентровое (n = 90)	Взрослые с обширным инфарктом полушария (NIHSS ≥13), госпитализированные в отделение нейрореанимации	ХБП 5 степени тяжести; Пребывание в ОИТ менее 72 часов	Креатинин (KDIGO)	Всего 43.3% (1 стадия: 15.6%; 2 стадия: 12.2%; 3 стадия: 15.6%)	В целом 5.6%	Максимальный уровень хлорида в сыворотке, связан с возникновением ОПП (скорректированный ОШ, 1,57; 95% ДИ, 1,18–2,08)
Смешанная когорта ОИТ							
Hoste et al. (2015)	Проспективное многоцентровое исследование [n = 1802; неврологические: n = 466]	Взрослые, поступившие в ОИТ (нет данных о неврологических состояниях)	ХБП 5 степени тяжести; Реципиенты почечного трансплантата; Ожидаемый перевод из ОИТ в течение 24 часов	Креатинин и диурез (KDIGO)	Всего 57.3% (1 стадия: 18.4%; 2 стадия: 8.9%; 3 стадия: 30.0%)	В целом 13.5%	Тяжесть ОПП связана с повышенной смертностью в больнице в общей когорте (отчет по неврологической когорте отсутствует; стадия 1: ОШ, 2,19; 95% ДИ, 1,44–3,35; стадия 2: ОШ, 3,88; 95% ДИ, 2,42–6,21; стадия 3: ОШ, 7,19; 95% ДИ, 5,13–10,04;

	(25,9%)/нейрохи- рургические: n = 83 (4,6%)]						Смертность одинакова на разных континентах и в разных регионах)
Erdman et al. (2017)	Ретроспективное мультицентровое (n = 329)	Взрослые с гипертоническим раствором натрия, госпитали- зированные в отделение не- йрореанимации (ишемиче- ский инсульт: 34,4%, ВМК: 35,3%, ЧМТ: 11,3%)	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (AKIN)	Всего 16.4% (1 стадия: 8.3%; 2 стадия: 4.0%; 3 стадия: 4.0%)	В целом 0.9%	Пациенты с ОПП были подвержены более дли- тельному пребыванию в ОИТ, чем пациенты без ОПП (14,8 против 11,5 дней; $P=0,006$), а также бо- лее высокой смертности (48,1% против 21,9%, P $<0,001$); Уровень натрия в сыворотке >155 ммоль/л (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,1–8,0) ассоциирован с ОПП
Büttner et al. (2020)	Ретроспективное одноцентровое (n = 681)	Взрослые, госпитализирован- ные в смешанное нейрохи- рургическое/неврологическое ОИТ (ВМК: 48,5%; новообра- зования ЦНС: 14,5%; ишеми- ческий инсульт: 14,2%; ин- фекции ЦНС: 11,0%)	Пребывание в ОИТ ме- нее 48 часов	Креатинин (AKIN)	11.6% (выше 2 ста- дии)	В целом 5.3%	Сепсис считается основной причиной ОПП у 53,2% пациентов; ОПП сопровождалось более высокой госпиталь- ной смертностью (38,0% против 13,0%; $P < 0,01$); ОПП (ОШ 3,70; 95% ДИ 1,87–7,35) и необходи- мость ЗПТ (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,30–6,33) явля- ются независимыми факторами риска смерти
Sigmon et al. (2020)	Ретроспективное одноцентровое (n = 142)	Взрослые, получающие по- стоянную внутривенную ин- фузию гипертонического рас- твора натрия, госпитализиро- ваны в отделение нейроре- анимации (ВМК: 28,2%, ане- вризматическое кровоизлия- ние: 26,1%, ишемический ин- сульт: 26,1%, поражение/опу- холь головного мозга: 12,7%, другие: 6,3%)	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин (AKIN)	12.7%	-	Частота гиперхлоремии при ОПП выше, чем при отсутствии ОПП (67% против 34%; $P < 0,01$); у па- циентов с >2055 ммоль хлорида в течение 7 дней вероятность развития ОПП выше ($AUC = 0,70$; чувствительность 72%, специфичность 70%)
Hamilton et al. (2021)	Ретроспективное одноцентровое (n = 133)	Взрослые, госпитализирован- ные в отделение нейрореани- мации (ОИИ 38,4%; САК 12,0%; ЧМТ 0,8%; другое 15,0%)	ХБП 5 степени тяжести	Креатинин и ди- урез (KDIGO)	29.3%	-	Уровень хлорида в сыворотке $>113,5$ ммоль/л свя- зан с возникновением ОПП (ОШ 3,14; 95% ДИ 1,10–9,04)
Ramirez- Guerrero et al. (2023)	Ретроспективное одноцентровое (n = 231)	Взрослые, госпитализирован- ные в ОИТ (ОИИ 7,5%; САК 40,4%; ЧМТ 38,9%; ВМК 11,7%; другое 1,4%)	ОПП при поступлении; ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²); ХБП 5 степени тяжести; Пребывание в ОИТ ≤ 48 ч	Креатинин и ди- урез (KDIGO) в течение 14 дней после поступле- ния	Всего 23.5% (1 стадия: 13.6%; 2 стадия: 6.1%; 3 стадия: 3.8%)	В целом 2.0%	Уровень смертности при ОПП выше (40,0% про- тив 14,5%; $P < 0,001$); Изменение уровня хлоридов в сыворотке >4 ммоль/л в течение 48 часов после поступления (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,10–5,37) и отёк мозга (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,98–9,75) связаны с возникнове- нием ОПП



Таблица 3. Текущее и предлагаемое определение и стадирование ОПП

Текущее определение KDIGO		Предлагаемое определение ADQI		
Стадия	Критерии	Стадия	Функциональные критерии	Критерии повреждения (биомаркер)
0	Отсутствие повышения уровня креатинина >26.5 мкмоль/л в течение <48 часов ИЛИ $>150\%$ от исходного уровня в течение <7 дней И/ИЛИ диурез не <0.5 мл/кг/час в течение >6 часов	1S	Смотри левую панель	+
1	Повышение уровня креатинина >26.5 мкмоль/л в течение <48 часов ИЛИ $>150\%$ от исходного уровня в течение <7 дней И/ИЛИ диурез <0.5 мл/кг/час в течение >6 часов	1A 1B		- +
2	Повышение уровня креатинина $>200\%$ от исходного уровня И/ИЛИ диурез <0.5 мл/кг/час в течение >12 часов	2A 2B		- +
3	Повышение уровня креатинина сыворотки $>300\%$ от исходного уровня, ИЛИ >353.6 мкмоль/л И/ИЛИ диурез <0.3 мл/кг/час в течение >24 часов	3A 3B		- +

Рабочая группа KDIGO 2012 года предложила консенсусное определение и систему стадирования ОПП, основанную на повышении уровня сывороточного креатинина и/или наличии олигурии – суррогатных маркеров почечной дисфункции. Сочетание маркеров повреждения и функциональных маркеров, наряду с клинической информацией, может быть использовано для выявления пациентов высокого риска, повышения точности диагностики ОПП и улучшения процессов лечения, а также для содействия лечению ОПП. Следует отметить, что позитивность биомаркера должна основываться на его механистической значимости для патофизиологии ОПП и определенных пороговых значениях, которые все еще требуют валидации.

ADQI – Инициатива по качеству острого диализа.

В нескольких исследованиях по оценке ЗПТ у пациентов с острым церебральным повреждением сообщалось об общей частоте 0,3–5,6% среди пациентов в критическом состоянии [17,23]. Независимо от используемых критериев и конкретного рассматриваемого заболевания головного мозга, тяжесть ОПП связана с повышенной смертностью, препятствиями для реабилитационной помощи, повышенной вероятностью инвалидности при выписке и потенциальными последствиями для служб здравоохранения [8,10,24–27].

Данных о восстановлении почек при ОПП после острого церебрального повреждения недостаточно [18], а долгосрочные последствия для почек после ОПП у пациентов с острым церебральным повреждением остаются неизвестными.

Причины ОПП и патофизиологические механизмы

Клиницисты должны учитывать различные причины ОПП, специфичные как для нейрореанимационных, так и для других пациентов ОИТ (**Таблица 1**).

Графическая абстракция суммирует ключевые пути взаимодействия мозга и почек в нейрореанимационном отделении, которые могут привести к взаимному прогрессированию острого церебрального повреждения и ОПП.

ХБП играет значительную роль в качестве фактора риска развития ОПП у пациентов в критическом состоянии: у пациентов с ХБП распространенность цереброваскулярных заболеваний в пять раз выше, чем у пациентов без ХБП [10,26,28]. Эти данные неудивительны, учитывая, что почки и мозг имеют общие сосудистые факторы риска, включая гипертонию, диабет и гиперлипидемию. Примечательно, что протеинурия ≥ 30 мг/дл и ХБП 3–4 стадии являются установленными факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний, что, в свою очередь, увеличивает вероятность ОПП [29,30]. Исследование пациентов со спонтанным ВМК показало, что у лиц с ХБП наблюдаются худшие функциональные результаты (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,04–3,52) и более высокая смертность (ОШ 3,33; 95% ДИ 1,76–6,27) через 12 месяцев после ВМК по сравнению с пациентами со спонтанным ВМК без ХБП [31]. В то время как пациенты с ЧМТ, как правило, моложе и имеют нормальную ранее функцию почек, пациенты с острым ишемическим инсультом, аневризматическим САК и ВМК, как правило, старше и с большей вероятностью имеют сопутствующую ХБП.

Острое церебральное повреждение может осложняться нейрогенным оглушением миокарда [32], которое представляет собой транзиторную и диффузную форму кардиомиопатии левого желудочка, вероятно, вызванную активацией вегетативной нервной системы с избыточным высвобождением катехоламинов, нарушением метаболизма глюкозы в миокарде вследствие нейрокардиогенного повреждения и коронарной микрососудистой дисфункции [33,34]. У пациентов с этим заболеванием наблюдается широкий спектр сердечных нарушений, включая аритмии и желудочковую дисфункцию [33,34], что увеличивает риск ОПП из-за снижения сердечного выброса, отека легких и длительной вазопрессорной поддержки [35]. Однако распространенность ОПП у таких пациентов не описана. Дисбаланс вегетативной нервной системы также способствует активации симпато-адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и высвобождению вазопрессина, что приводит к сужению почечных сосудов, усилению реабсорбции натрия и воды, а также снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [36]. Распространенность нейрогенного оглушения миокарда у больных САК высока и оценивается в ~30% [32].

В рекомендациях Общества нейрореанимационной помощи (NCS) 2020 г. предлагается, с небольшим количеством доказательств, использовать гиперосмолярную терапию для начального лечения отека мозга у нейрореанимационных пациентов с САК, ЧМТ, острым ишемическим инсультом и ВМК [37]. Хотя маннитол является наиболее часто назначаемым гиперосмолярным раствором, его применение, особенно в высоких дозах, связано с повышенным риском ОПП у таких пациентов



[38–40]. Факторы риска развития ОПП, связанного с маннитолом, включают более высокую тяжесть заболевания, сердечную недостаточность, диабет, использование диуретиков и более низкую исходную СКФ [38, 41]. Точный механизм развития ОПП, связанного с маннитолом, четко не определен, но может быть связан с повышением осмоляльности сыворотки [42] и, по-видимому, зависит от дозы [11]. В руководстве NCS 2020 года рекомендуется использовать гипертонический раствор натрия вместо маннитола, поскольку он может быть более эффективным в снижении внутричерепного давления или отека мозга [37]; однако его использование может привести к гипернатриемии и гиперхлоремии, которые связаны с повышенным риском ОПП [19,43,44]. Однако влияние высокого содержания хлоридов на почки обсуждается [45,46]. Хотя экспериментальные исследования показывают, что он вызывает сужение почечных сосудов и снижение СКФ [47–49], апостериорный анализ исследований ЕРО-ТВИ и СОVI не выявил связи между гипертоническим раствором натрия и ОПП [11,14]. Примечательно, что РКИ, специально посвященные ОПП и результатам кислотно-щелочного баланса, связанным с гиперосмолярной терапией в нейрореанимационных отделениях, отсутствуют.

Внутривенное контрастирование может способствовать повышенному риску ОПП у пациентов с острым церебральным повреждением, особенно при САК, которые могут получать значительные количества контраста из-за повторных КТ-ангиографических исследований для диагностики и/или лечения церебрального вазоспазма/отсроченной церебральной ишемии. Однако существующие данные свидетельствуют о том, что риски, связанные с внутривенным введением низко- или изо-осмолярных контрастных веществ, минимальны, а ОПП встречается нечасто у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² [50,51]. Внутриаартериальное введение контраста представляет больший риск ОПП, поскольку такие процедуры часто требуют более высоких доз, которые достигают почечных артерий в высоких концентрациях и потенциально приводят к атероэмболическим осложнениям [52].

Сепсис и нозокомиальные инфекции, особенно вентилятор-ассоциированная пневмония, часто встречаются у нейрореанимационных пациентов. В ретроспективном одноцентровом исследовании сообщалось о сепсисе (75%) и респираторных инфекциях (68%) как об основных не неврологических осложнениях у пациентов с ЧМТ [53]. Хотя данные о пациентах с острыми церебральными повреждениями ограничены, инфекционные осложнения считаются основными модификаторами ОПП во время пребывания в ОИТ [16,26], как и в общей популяции пациентов в ОИТ [8].

У пациентов с ЧМТ следует учитывать миоглобин-ассоциированный рабдомиолиз и почечную токсичность. Недавнее многоцентровое исследование выявило, что рабдомиолиз присутствует у 3,8% пациентов с ЧМТ и независимо связан с возникновением ОПП [54]. Более того, хотя рабдомиолиз и повышенный уровень миоглобина в сыворотке/моче коррелируют с возникновением ОПП, они также коррелируют с тяжестью травмы и другими поражениями почек. Следовательно, прямой

вклад рабдомиолиза в повреждение почек часто остается неопределенным. Причинная роль миоглобиновой токсичности в развитии ОПП более очевидна в случаях тяжелого рабдомиолиза (креатинкиназа $>15\,000$ МЕ/л), что редко встречается у пациентов с ЧМТ.

Прогрессирование повреждения головного мозга после ОПП

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что, хотя ОПП является показателем тяжести заболевания, оно может вызвать дальнейшую дисфункцию и повреждение органов. Несмотря на ограничения, связанные с межвидовыми различиями, модели повреждения почек у животных широко использовались для выяснения механизмов, приводящих к дисфункции отдаленных органов после ОПП.

ОПП вызывает системное воспаление за счет генерации провоспалительных цитокинов и снижения клиренса цитокинов [63,64]. Эти воспалительные процессы способствуют инициированию ОПП и, вероятно, закрепляют и усугубляют повреждение головного мозга. Следовательно, мозг и почки могут взаимодействовать при развитии ОПП путем усиления вызванного цитокинами повреждения и окислительного стресса, экстравазации лейкоцитов и нарушения регуляции церебральных аквапориновых каналов [65]. Различные провоспалительные и метаболические изменения, наблюдаемые при ОПП (например, накопление мочевых токсинов, нарушения метаболизма неорганических растворенных веществ и снижение клиренса лекарств), могут нарушать гематоэнцефалический барьер. Это нарушение может привести к притоку воды и накоплению воспалительных клеток, цитокинов и нейротоксических веществ в ЦНС. Такое накопление может привести к отеку мозга, воспалению, кровоизлиянию и даже смерти [66]. Модели на животных подтвердили этот механизм, продемонстрировав нарушение гематоэнцефалического барьера [59], утечку микрососудистых белков, активацию микроглиальных клеток [59], повреждение гиппокампа, воспаление, характеризующееся нейрональным пикнозом [62], а также увеличение количества растворимых воспалительных белков в коре головного мозга и гиппокампе [59] после ОПП, вызванного ишемией-реперфузией почек. Важно отметить, что нейрональный пикноз не увеличивался в соответствующих моделях острого повреждения печени на животных, что позволяет предположить, что некоторые наблюдаемые эффекты относительно специфичны для ОПП и не связаны с генерализованным воспалением после острого повреждения органа [59]. Функционально у мышей с ОПП наблюдались нарушения двигательной функции, которые коррелировали с продолжительностью ишемии почек [59]. Изменения секреции и поглощения нейромедиаторов при развитии ОПП могут усугубить повреждение и дисфункцию головного мозга [66]. Кроме того, сепсис и печеночная недостаточность, которые часто наблюдаются при критических заболеваниях, могут усугубить повреждение головного мозга и/или ОПП и способствовать полиорганной дисфункции [67].



Лечение ОПП

Основная причина ОПП должна быть определена незамедлительно, уделяя особое внимание обратимым причинам. Синдромы, связанные с ОПП (**Таблица 1**), представляют собой серьезную проблему для лечения ОПП, поэтому для адаптивного лечения требуется регулярная повторная оценка. Поскольку имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что ОПП у нейрореанимационных пациентов следует лечить иначе, чем ОПП при других критических состояниях, рекомендации пакета KDIGO (уменьшение количества нефротоксических препаратов, контроль креатинина/диуреза, прекращение приема блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, оптимизация водного баланса) считается целесообразным [68]. Не существует внешней валидированной системы оценки риска ОПП у нейрореанимационных пациентов.

Управление гемодинамикой

Целевые показатели АД должны учитывать преморбидное АД. Потенциальные преимущества увеличения почечной перфузии необходимо сопоставлять с потенциально вредными последствиями для перфузии головного мозга. Церебральная ауторегуляция нарушается примерно у трети пациентов с ЧМТ [69], у которых повышение среднего артериального давления (САД) может повышать ВЧД из-за гиперемии, а снижение САД может приводить к церебральной гипоперфузии. Хотя нацеливание на высокое САД (≥ 80 мм рт. ст.) у пациентов с сепсисом и хронической гипертензией может улучшить исходы со стороны почек [70], необходима тщательная оценка его влияния на ВЧД и, следовательно, на церебральное перфузионное давление (ЦПД). Поскольку данные по конкретному заболеванию отсутствуют, целевые значения ЦПД при остром церебральном повреждении обычно берутся из Руководств по лечению ЧМТ, которые рекомендуют поддерживать ЦПД на уровне 60–70 мм рт. ст. и оценивать ауторегуляцию головного мозга в соответствии с индивидуальными целевыми показателями ЦПД [71,72].

Норадреналин является вазопрессором первой линии, применяемым при сепсисе с органной дисфункцией и острым церебральным повреждением [73,74]. Данные свидетельствуют о том, что вазопрессин может принести пользу при некоторых подтипах сепсис-ассоциированного ОПП, но его роль у пациентов с острым церебральным повреждением и ОПП полностью не известна [75,76]. Примечательно, что вазопрессин следует применять с осторожностью, поскольку он может увеличить риск гипонатриемии и последующего отека мозга.

Величина острого снижения систолического артериального давления (АД сист) у пациентов с ВМК, направленная на ограничение роста гематомы, требует тщательного контроля. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта 2022 года, экстренное снижение АД сист до 140 мм рт. ст. и поддержание его в диапазоне 130–150 мм рт. ст. считается безопасным и потенциально полезным для улучшения функциональных результатов

у пациентов с легкой и тяжелой формой ВМК, у которых первоначально наблюдается АД сист 150–220 мм рт. ст. [77]. Поскольку хроническая гипертензия смещает плато кривой почечной ауторегуляции на более высокие уровни [78], внезапное снижение АД может привести к значительному нарушению тканевой перфузии. Целе-направленное поэтапное снижение АД, а не абсолютное целевое значение, может оптимизировать почечную перфузию и смягчить ОПП. В апостериорном анализе исследования АТАСН-II, в который были включены пациенты с исходным АД сист ≥ 220 мм рт. ст. (22,8% группы), значительное снижение АД сист (110–139 мм рт. ст.) приводило к более высокой частоте неврологической дисфункции через 24 ч и большему числу почечных осложнений к седьмому дню [79]. В группе сравнения использовали стандартное снижение АД сист (140–179 мм рт. ст.) без каких-либо преимуществ в уменьшении роста гематомы через 24 часа или показателей смертности, или тяжелой инвалидности через 90 дней [79]. Это говорит о том, что для этой конкретной подгруппы пациентов может потребоваться осторожное снижение артериального давления. Последующий анализ исследования АТАСН-II показал, что исходный уровень креатинина ≥ 110.5 мкмоль/л и более высокие внутривенные дозы нитроглицерина были связаны с повышенным риском ОПП [80]. Соответственно, другое исследование пациентов с ВМК показало, что интенсивное снижение АД сист до менее, чем 90 мм рт. ст. в первые 12 часов увеличивает риск ОПП независимо от ранее существовавшей ХБП [21].

Контроль волемии

Большая часть данных по управлению инфузией при остром церебральном повреждении получена из Руководств по лечению ЧМТ. Отрицательный баланс жидкости связан с неблагоприятными исходами у пациентов с ЧМТ [81], тогда как перегрузка жидкостью может вызвать системные осложнения или отек мозга и повышение ВЧД [81,82]. Многоцентровое исследование, оценивающее вариативную инфузионную терапию у пациентов с ЧМТ, показало, что постепенное увеличение положительного баланса жидкости ассоциировалось с увеличением смертности в ОИТ (ОШ, 1,10 на 0,1 л увеличения; 95% ДИ 1,07–1,12) и плохими функциональными исходами (ОШ, 1,04 на 0,1 л увеличения; 95% ДИ 1,02–1,05) [83]. Примечательно, что эти данные, вероятно, представляют собой противоречивые показания, поскольку более тяжелые пациенты с большей вероятностью получают дополнительный объем. Хотя в исследовании не оценивались почечные исходы, пациенты, со среднесуточным балансом жидкости $\geq 0,37$ л, с большей вероятностью подвергались ЗПТ, чем пациенты с уровнем $< 0,37$ л (4% против 2%; $P = 0,021$) [83]. Сообщений о связи между балансом жидкости и почечными исходами при остром церебральном повреждении мало. Однако у не нейрореанимационных пациентов в критическом состоянии, связь между перегрузкой жидкостью и ОПП хорошо известна из-за таких факторов, как венозный



застой, повышение интерстициального давления в почках, снижение почечного кровотока и СКФ, что наблюдается у пациентов с кардиоренальным синдромом [84].

В консенсусном заявлении ESICM (Европейское общество интенсивной терапии) 2018 г. рекомендуется использовать среднее АД, баланс жидкости и мультимодальный мониторинг (например, ВЧД, напряжение кислорода в тканях головного мозга, статус ауторегуляции) для оптимизации инфузионной терапии у нейрореанимационных пациентов [85]. Ультразвуковое исследование, в месте оказания медицинской помощи, все чаще используется для быстрого определения волемического баланса, что облегчает персонализированное управление инфузией, когда это необходимо [86]; однако роль этих исследований в условиях нейрореанимационной помощи не определена.

Несколько исследований были сосредоточены на типе вводимой жидкости. Имеющиеся данные однозначно не подтверждают рутинное использование сбалансированных кристаллоидных растворов с концентрацией более 0,9% физиологического раствора для снижения риска ОПП и ЗПТ у пациентов в критическом состоянии. Недавний мета-анализ показал, что соотношение рисков развития ОПП и необходимости ЗПТ со сбалансированными кристаллоидами по сравнению с 0,9% физиологическим раствором составило 0,96 (95% ДИ 0,89–1,02) и 0,95 (95% ДИ 0,81–1,11) соответственно [87]. Тем не менее, в консенсусном заявлении ESICM 2018 года кристаллоиды рекомендуются в качестве растворов для поддержания и волемической реанимации у пациентов нейрореанимационного отделения, но не рекомендуются альбумин и гипотонические растворы [85]. Небольшие одноцентровые РКИ, включившие пациентов с САК [88] и ЧМТ [89] показали, что сбалансированные кристаллоиды снижают частоту гиперхлоремии по сравнению с 0,9% физиологическим раствором. Синтетических коллоидов (например, крахмалы, желатины) следует избегать у пациентов с острым церебральным повреждением, поскольку они повышают риск ОПП и смерти [85, 90].

Гиперосмолярная терапия

Гипернатриемия и гиперхлоремия являются частыми осложнениями у пациентов с острыми церебральными повреждениями и факторами риска ОПП и повышенной смертности [18,19]. Следовательно, выбор инфузионных растворов должен основываться на необходимости коррекции конкретного электролитного и кислотно-щелочного дисбаланса. Уровень креатинина и темп диуреза должны тщательно контролироваться у пациентов, получающих гиперосмолярную терапию, из-за их тесной связи с риском развития ОПП [6,37]. Руководство NCS 2020 года рекомендует верхний диапазон сывороточного натрия 150–155 ммоль/л и хлоридов 110–115 ммоль/л для снижения риска ОПП у пациентов, получающих гипертонические растворы натрия [37]. Болюсное введение можно рассматривать вместо непрерывной инфузии

гипертонического раствора натрия, поскольку это может привести к меньшему количеству aberrаций уровня хлоридов [20,91]. Было высказано предположение, что порог осмоляльности ≥ 320 мОсм/л увеличивает риск ОПП у пациентов, получающих инфузию маннитола [42]; однако этот порог недавно был поставлен под сомнение [41].

Нефротоксическое воздействие и дозировка препарата

Введение нефротоксических препаратов следует отменить или заменить менее нефротоксическими препаратами. Однако потенциально нефротоксические препараты, например, внутривенные контрастные средства, все равно следует использовать у пациентов с острым церебральным повреждением, если полученная информация может иметь важное терапевтическое значение. Руководство Американского колледжа радиологии и Национального почечного фонда 2020 года рекомендует профилактическое назначение 0,9% физиологического раствора до и после внутривенного введения контрастного вещества пациентам с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или недавним ОПП, чтобы снизить риск ОПП [50]. Также следует учитывать лекарственно-индуцированный острый интерстициальный нефрит (например, вследствие приема противосудорожных препаратов или антибиотиков) [92,93].

Увеличенный почечный клиренс > 130 мл/мин/1,73 м² часто встречается у пациентов с острыми церебральными повреждениями. Обобщенная распространенность повышенного почечного клиренса у пациентов нейрореанимационного отделения, зарегистрированная в недавнем мета-анализе, в 74% (95% ДИ 55–87) выше, чем в любой другой подгруппе пациентов интенсивной терапии [94]. Постулируемые механизмы, которые способствуют увеличению почечного клиренса у пациентов с острыми церебральными повреждениями, включают увеличение сердечного выброса, высокий уровень предсердных натрийуретических пептидов в сыворотке и повышенную активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с повышенными уровнями кортизола и катехоламинов [94,95]. Увеличение почечного клиренса имеет важное значение для дозирования лекарств у пациентов с острыми церебральными повреждениями и может привести к недостаточной дозировке леветирацетама и ванкомицина [96,97]; поэтому клиницисты должны контролировать прием препаратов, выводимых почками, для достижения целевых минимальных концентраций.

Биомаркеры для оценки риска ОПП

Факторы, способствующие развитию и прогрессированию ОПП, могут быть изменены путем включения новых биомаркеров раннего канальцевого стресса или повреждения, когда клинические вмешательства или воздействия увеличивают риск прогрессирования ОПП. Может ли раннее выявление этих пациентов помочь снизить заболеваемость, связанную с острым церебральным повреждением, еще пред-



стоит определить. В недавнем консенсусном заявлении Инициативы по обеспечению качества острого диализа (ADQI) предлагается, чтобы определение ОПП было дополнено интеграцией новых биомаркеров ОПП в классификацию рисков (**Таблица 3**) [98]. Хотя существует множество биомаркеров-кандидатов (**Таблица 4**), необходимы перспективная валидация и внедрение. Среди немногих биомаркеров, изученных при нейрореанимационной помощи, цистатин С, липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, и белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа при поступлении, были связаны с повышенным риском ОПП у пациентов с ЧМТ или инсультом [99–102].

Таблица 4. Характеристики новых биомаркеров для выявления ОПП

Биомаркер	Материал для анализа	Функция	Клиническая ценность
[TIMP-2]•[IGFBP7]	Моча	Белки с молекулярной массой 21 и 25 кДа, соответственно, участвуют в остановке клеточного цикла G1, что считается защитным механизмом	Увеличивается сразу после операции на сердце и достигает пика через 4–24 часа; одобрено FDA и имеет маркировку CE для клинического применения
KIM-1	Моча	Трансмембранный гликопротеин массой 39 кДа, вырабатываемый клетками проксимальных канальцев; он высвобождается в ответ на повреждение канальцев и участвует в очистке от апоптотических клеток, а также обладает противовоспалительными свойствами	Увеличивается через 12–24 часа после повреждения канальцев, достигая пика через 2–3 дня [1]; ненадежен в условиях тяжелого воспаления; одобрен FDA и имеет маркировку CE для доклинической разработки препарата
L-FABP	Моча	Внутриклеточный липидный шаперон 14 кДа; секретируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев при ишемическом и гипоксическом повреждении	Точное время от получения травмы до обнаружения L-FABP неизвестно; одобрено Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии для клинического применения (ранняя диагностика заболеваний почек или прогнозирование состояния почек)
NGAL	Моча/плазма крови	Белок массой 25 кДа, который связывается с комплексами железо-сидерофор, действующими как хелаторы/транспортёры при ряде заболеваний	Достигает пика через 4–6 часов после повреждения канальцев; системные уровни повышаются при сепсисе и тяжелом воспалении, поэтому клиническое применение в ОИТ ограничено; имеет маркировку CE для диагностического использования в Европе с 2009 года, но не одобрен FDA для клинического применения в США

Цистатин С	Плазма крови	Белок с молекулярной массой 13,3 кДа, вырабатывается во всех ядродержащих клетках организма; его функция неизвестна	Свободно фильтруется в клубочках, реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев, поэтому уровни в плазме указывают на СКФ*; одобрено FDA и имеет маркировку CE для клинического применения
Проэнкефалин А	Плазма крови	Белок массой 4,5 кДа, полученный из предшественника энкефалина, небольшого эндогенного опиоидного пептида, вырабатываемого в ЦНС, сердце, почках, кишечнике, легких, скелетных мышцах и иммунных клетках	Свободно фильтруется в клубочках, поэтому уровни в плазме являются показателем СКФ*; имеет маркировку CE для клинического применения, но не одобрен FDA для клинического применения в США

*Маркеры фильтрации имеют различную связь с травмой, поэтому установить точное время от травмы до их обнаружения невозможно.

В таблице обобщены лишь некоторые из имеющихся в настоящее время биомаркеров ОПП. Необходимы исследования, чтобы определить, какие биомаркеры будут учитываться при классификации ОПП. Кроме того, остается неясным, когда следует измерять эти биомаркеры и каковы должны быть пороговые значения; необходимы дальнейшие исследования.

CE (Conformité Européenne) - знак соответствия, указывающий, что продукт соответствует требованиям законодательства Европейского Союза; **FDA** — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; **IGFBP7** — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста; **KIM-1** — молекула повреждения почек 1; **L-FABP** — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа; **NGAL** — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; **TIMP-2** — тканевой ингибитор металлопротеиназ-2.

Заместительная почечная терапия

Пациентам с острыми церебральными повреждениями может потребоваться ЗПТ для устранения последствий нарушения функции почек, включая электролитный дисбаланс, метаболический ацидоз и перегрузку жидкостью. Однако использование ЗПТ может повлиять на мозговой кровоток, ЦПД, ВЧД и оксигенацию тканей головного мозга, что потенциально может привести к неврологическим осложнениям. Влияние этих факторов зависит от типа ЗПТ и ее результатов, что требует особого внимания у пациентов с острыми церебральными повреждениями [103].

Влияние ЗПТ на мозг

ЗПТ может привести к обострению отека мозга из-за «эффекта обратного отскока мочевины» или синдрома диализного неравновесия (дисэквилибриум-синдром). На начальных этапах ЗПТ эффективные осмолиты, такие как мочевина, быстро удаляются из крови, создавая осмотический градиент между кровью и тканью мозга. Поскольку клетки головного мозга имеют относительно медленную скорость транспорта через клеточные мембраны, этот градиент заставляет воду перемещаться в ткани головного мозга, что приводит к отеку мозга [104]. Кроме того, повышенные



уровни бикарбоната в диализате и быстрое повышение pH могут вызывать парадоксальный внутриклеточный ацидоз. Это явление возникает, когда углекислый газ, полученный из бикарбоната, проникает через клеточную мембрану, что приводит к отеку нейронов и отеку мозга [105]. Синдром диализного неравновесия и отек мозга могут привести к дислокации головного мозга или снижению ЦПД у пациентов с острыми церебральными повреждениями.

Гипотензия при проведении диализа, определяемая как снижение АД сист на ≥ 20 мм рт. ст. или снижение АД сред на ≥ 10 мм рт. ст. с соответствующими симптомами [106], может возникать при проведении ЗПТ и влиять на ЦПД, поскольку АД является его ключевым определяющим фактором. Это происходит, когда механизмы гемодинамической компенсации организма не могут адекватно реагировать на уменьшение объема плазмы, вызванное ультрафильтрацией. Это приводит к снижению сердечного выброса, нарушению периферической вазоконстрикции и способности к наполнению сосудов, а также снижению АД сред [107]. Если церебральная ауторегуляция нарушена, чрезмерная ультрафильтрация со снижением АД сред может привести к снижению церебральной перфузии и ЦПД, что потенциально может привести к снижению ВЧД.

ЗПТ может снизить оксигенацию тканей головного мозга несколькими путями. Один из механизмов включает отек мозга, связанный с диализом, который может препятствовать диффузии кислорода. Кроме того, повышенное ВЧД, связанное с гиперметаболическим состоянием мозга, может увеличивать потребление кислорода [108]. Воспаление, вызванное диализом, может привести к секвестрации лейкоцитов в легочной ткани, приводящей к снижению уровня кислорода в артериях. Это может повлиять на перфузию и метаболизм дыхательного центра мозга, в конечном итоге снижая оксигенацию головного мозга и вызывая периодические короткие эпизоды апноэ [109]. В недавнем исследовании с участием 17 взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе, МРТ, диффузионно-тензорная визуализация и протонная магнитно-резонансная спектроскопия показали, что один сеанс гемодиализа может привести к увеличению объема ткани головного мозга во время сеанса [110]. Это изменение сопровождалось изменениями показателей диффузии белого вещества и концентрации метаболитов в мозге, что соответствовало ишемическому повреждению [110].

Время ЗПТ

ЗПТ обычно рекомендуется пациентам в критическом состоянии, когда абсолютные критерии растворенного вещества/объема соблюдены, а медикаментозное лечение оказывается недостаточным [111]. Однако начало ЗПТ не следует откладывать у пациентов с острыми церебральными повреждениями, поскольку быстрые изменения осмоляльности могут создать осмотический градиент с неблагоприятными неврологическими последствиями. Несмотря на связь между уровнем азота мочевины до

ЗПТ и последующим повышением ВЧД [112], не существует убедительных доказательств оптимального времени начала ЗПТ у пациентов с острыми церебральными повреждениями. Клиническая практика показывает, что поддержание уровня азота мочевины перед диализом на уровне 4.98-5.81 ммоль/л с оптимизированной ЗПТ может снизить риск повышения ВЧД во время лечения [103].

Методы ЗПТ

Методы ЗПТ, обычно используемые у пациентов в критическом состоянии, включают интермиттирующий гемодиализ (ИГД), постоянную ЗПТ (ПЗПТ) и пролонгированную интермиттирующую ЗПТ (ПИЗПТ) (**Таблица 5**).

Таблица 5. Методы и параметры ЗПТ

Модальность	Продолжительность (час)	Частота	Замещение (мл/мин)	Кровоток (мл/мин)	Диализат (мл/мин)	Чистая ультрафильтрация (мл/кг/ч)
ИГД	3-4	3-4 раза в неделю	-	300-400	600-800	0-10
ПИЗПТ	6-12	3-6 раз в неделю	-	200-300	200-300	0-8
ПЗПТ	24	Ежедневно	Нет или 16-50	100-300	Нет или 16-50	0-2

ИГД – интермиттирующий гемодиализ; **ПИЗПТ** – пролонгированная ЗПТ; **ПЗПТ** – постоянная ЗПТ.

ИГД обычно используется три раза в неделю по 3–4 часа за сеанс и позволяет быстро контролировать растворенные вещества и удалять жидкость.

ПЗПТ включает в себя различные методы, разработанные специально для пациентов в критическом состоянии, чтобы обеспечить более медленное выведение растворенных веществ и жидкости, чем ИГД, и поддерживать лучшую гемодинамическую стабильность.

ПИЗПТ сочетает в себе преимущества обоих методов: использование обычных аппаратов для гемодиализа с высокой скоростью работы насоса крови и скоростью потока диализата между ИГД и ПЗПТ. ПИЗПТ улучшает гемодинамическую стабильность за счет медленного удаления растворенных веществ и жидкости, избегая при этом необходимости 24-часовой терапии (**Таблица 6**).

Таблица 6. Модификации прерывистых диализных методов (ИГД и ПИЗПТ) для предотвращения дальнейшего острого церебрального повреждения

Элемент модификации	Рекомендации
Диализатор	Используйте мембраны с малой площадью поверхности
Кровоток	При использовании ИГД или ПИЗПТ рассмотрите возможность использования более низких значений кровотока <300 мл/мин



Поток диализата	Рассмотрите возможность использования более низких скоростей потока диализата для ИГД/ПИЗПТ (<600 мл/мин) и более низких скоростей эффлюента для ПЗРТ (20 мл/кг/ч)
Скорость ультрафильтрации	Избегайте высокой скорости ультрафильтрации (<10 мл/кг/ч для ИГД и <2 мл/кг/ч для ПЗПТ)
Вазопрессоры	Рассмотрите возможность использования вазопрессоров для поддержания целевых показателей среднего артериального давления (САД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД)
Температура диализата	Охладите диализат до 35°C
Электролиты	Используйте более высокую концентрацию натрия в диализате Используйте более низкую концентрацию бикарбоната в диализате Используйте более высокую концентрацию кальция в диализате
Частота	Ежедневный диализ для минимизации пиков и спадов уровня азота мочевины в сыворотке крови

В таблице обобщены возможные изменения параметров ЗПТ у пациентов с острым церебральным повреждением [113,114].

ПЗПТ с меньшей вероятностью вызывает синдром диализного неравновесия и гипотензию, чем интермиттирующий гемодиализ [112,115], поскольку более медленная скорость потока крови и диализата/замещающей жидкости, а также меньшая площадь поверхности диализатора приводят к снижению клиренса мочевины из плазмы. Исследования с использованием КТ ГМ показали увеличение содержания воды в мозге после интермиттирующего гемодиализа, но не после ПЗПТ [116]. Более того, более медленная чистая скорость ультрафильтрации при ПЗПТ способствует гемодинамической стабильности, предотвращает гипотензию и поддерживает ЦПД и оксигенацию тканей головного мозга. Хотя интермиттирующий диализ остается вариантом лечения у пациентов с легкой ЧМТ и стабильным состоянием, руководство KDIGO 2012 г. рекомендует ПЗПТ пациентам с острыми церебральными повреждениями, требующим ЗПТ [6].

Существует несколько стратегий предотвращения гипотензии при проведении диализа. Общие из них включают установление и корректировку сухого (целевого) веса пациента; более частые и продолжительные сеансы ЗПТ для снижения скорости ультрафильтрации; отказ от приема пищи при проведении ЗПТ для смягчения падения артериального давления после приема пищи (постпрандиальное падение АД); упреждающее фармакологическое применение мидодрина, дроксидопа или сертралина; использование прохладного диализата; профилирование натрия; и использование растворов с высоким содержанием кальция [117–119].

Убедительные доказательства, сравнивающие клинические результаты после ПЗПТ и ПИЗПТ у пациентов с острыми церебральными повреждениями, отсутствуют. Исследование у пациентов с кровоизлиянием в мозг выявило аналогичные эффекты на гемодинамику и ВЧД [120]. ПИЗПТ потенциально более эффективен в использовании ресурсов и обеспечивает большую гибкость ухода за пациентами, поскольку для него требуется стандартное устройство интермиттирующего диализа, а

время его применения короче [121]. Хотя эффект ПИЗПТ является промежуточным между интермиттирующим диализом и ПЗПТ, он может быть альтернативой ПЗПТ у пациентов, которым не обязательно требуется ПЗПТ или у которых есть опасения по поводу использования интермиттирующего диализа при остром церебральном повреждении и в центрах, где нет возможности проведения ПЗПТ [68].

Регулирование натрия с помощью ЗПТ

Осмотерапия на основе натрия имеет решающее значение для лечения отека мозга и предотвращения повышения ВЧД у пациентов с острыми церебральными повреждениями. Однако стандартная концентрация натрия в растворах ПЗПТ составляет 140 ммоль/л, что ниже рекомендуемой концентрации натрия в сыворотке крови для поддержания осмотического давления между мозгом и плазмой (145–155 ммоль/л). Концентрацию натрия при ПЗПТ можно регулировать, добавляя гипертонический солевой раствор (23,4%) в пакеты с раствором ПЗПТ или вводя гипертонический солевой раствор (3%) в качестве постдилюции при ПЗПТ или в виде отдельной инфузии (Таблица 7). При интермиттирующем диализе натриевая ванна с концентрацией 145 ммоль/л и отдельная инфузия гипертонического солевого раствора могут помочь достичь желаемой концентрации натрия в сыворотке крови.

Таблица 7. Плюсы и минусы корректировки концентрации натрия

Метод	Плюсы	Минусы	Пример расчета
Добавление натрия в пакеты с раствором для ПЗПТ	Не требуется дополнительных решений; Не требуется добавление дополнительного объема пациенту	После добавления концентрации натрия в пакете не может быть изменена; Требуется услуги аптеки для приготовления растворов	Добавление 10 мл/20 мл 23,4% раствора натрия в 5-литровый мешок с концентрацией натрия 140 ммоль/л повышает уровень натрия до 148/156 ммоль/л соответственно
Введение гипертонического раствора натрия через аппарат в качестве постдилюции	Объем раствора, учитываемый аппаратом; Легкая регулировка скорости введения гипертонического раствора натрия	Требуется модальность аппарата ЗПТ, которая позволяет заменять жидкость после фильтра	Скорость инфузии 3% = $[(\text{целевой Na} - 140 \text{ ммоль/л}) / (513 \text{ ммоль/л} - \text{целевой Na})] \times \text{скорость оттока в мл/ч}$
Введение гипертонического раствора натрия в виде отдельной инфузии через центральный венозный катетер	Легко регулировать скорость введения гипертонического раствора натрия. Его можно остановить независимо от ПЗПТ в любое время	Может произойти быстрое изменение концентрации натрия в сыворотке (например, при неожиданном прекращении ЗПТ); Пациенту вводят дополнительный объем гипертонического раствора натрия	Скорость инфузии 3% = $[(\text{целевой Na} - 140 \text{ ммоль/л}) / (513 \text{ ммоль/л} - \text{целевой Na})] \times \text{скорость оттока в мл/ч}$

Адаптировано из работы Yessayan et al. [122]



Антикоагулянты при ЗПТ

У пациентов с острыми церебральными повреждениями следует избегать системной антикоагулянтной терапии при ЗПТ. Хотя большинство сеансов интермиттирующего диализа можно проводить без антикоагулянтов, для ПЗПТ рекомендуется регионарная цитратная антикоагуляция [68]. Однако некоторые соображения важны. Применение цитрата может привести либо к метаболическому ацидозу, либо к алкалозу, в зависимости от способности печени метаболизировать цитрат. Кроме того, из-за его эффекта хелатирования кальция необходима тщательная замена кальция для предотвращения нейротоксичности, вызванной низким уровнем ионизированного кальция у пациента. Регионарную цитратную антикоагуляцию не следует использовать в случаях шоковой печени или лактоацидоза, превышающего 4 ммоль/л из-за накопления цитрата. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг кислотно-щелочного состояния, уровня кальция и молочной кислоты. Если регионарная цитратная антикоагуляция недоступна или противопоказана, ПЗПТ можно проводить без антикоагулянтов. Хотя нафамостат может быть альтернативным антикоагулянтом [123–126], его эффективность при различных клинических условиях ПЗПТ, включая острое церебральное повреждение, требует дальнейшей оценки.

Выводы

ОПП, часто встречающееся у пациентов в критическом состоянии, связано с повышенной заболеваемостью и смертностью и имеет важное значение для лечения острого церебрального повреждения и его последствий. Решающее значение имеет быстрое выявление причины ОПП с акцентом на обратимые факторы и принятие профилактических мер. Использование ЗПТ у пациентов с острыми церебральными повреждениями затруднено из-за потенциального негативного воздействия на ВЧД, ЦПД, оксигенацию мозга и многое другое. ПЗПТ предпочтительна для постепенной корректировки растворенного вещества, электролита и объема. Если нет противопоказаний, регионарную цитратную антикоагуляцию следует рассматривать в качестве антикоагулянтной терапии при проведении ПЗПТ. Когда ПЗПТ недоступна, для минимизации осложнений можно использовать методы прерывистого диализа с тщательной корректировкой. Учитывая масштабы проблемы, будущие исследования должны быть направлены на лучшее понимание механизмов, приводящих к ОПП при остром церебральном повреждении, и оптимизацию лечения ОПП в нейрореанимационных отделениях.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Husain-Syed et al. Critical Care (2023) 27:341

<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04632-1>