

## ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

*О. Н. Родионова, П. А. Бакумов, С. С. Краюшкин*

**Кафедра профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики  
(семейная медицина) ФУВ ВолгГМУ**

Термин «острая почечная недостаточность» впервые предложил J. Merrill в 1951 г. вместо прежних обозначений «анурия» и «острая уремия». Острая почечная недостаточность (ОПН), представляющая собой резкое снижение функции почек, которое приводит к задержке продуктов азотистого обмена и нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, имела множество дефиниций в англоязычной литературе. Такая ситуация не позволяла дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПН, по данным ряда разработок, варьировала от 1 до 31 %, а летальность составляла от 19 до 83 % [3].

Становление понятия ОПП и внедрение его в медицинскую практику прошло через ряд этапов. В 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработано определение острой почечной недостаточности и создана система стратификации ее тяжести – RIFLE-критерии. Аббревиатура RIFLE обозначает три градации острого почечного повреждения по увеличению тяжести острой почечной дисфункции: Risk – риск, Injury – повреждение, Failure – недостаточность соответственно R, I и F, на основании оценки динамических изменений уровней креатинина сыворотки, а также двух критериев: Loss – потеря и End-stage renal disease – терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН), соответственно L и E, на основании оценки продолжительности потери почечной функции. Термин Loss (потеря) характеризует наличие персистирующей почечной недостаточности более 4 недель, а термин End-stage renal disease – персистирующую более 3 месяцев почечную недостаточность.

Но оказалось, что эта система не лишена ряда недостатков. Например, много вопросов вызывало наличие в классификации классов R (риск) и E (терминальная почечная недостаточность). Очевидно, что риск развития какого-либо заболевания или патологического

состояния – не само это состояние или заболевание. Не менее понятно, что ТПН (класс E) – исход ОПН, а никак не само ОПН. Эти и некоторые другие соображения побудили к поиску модификаций классификационных систем острой патологии почек.

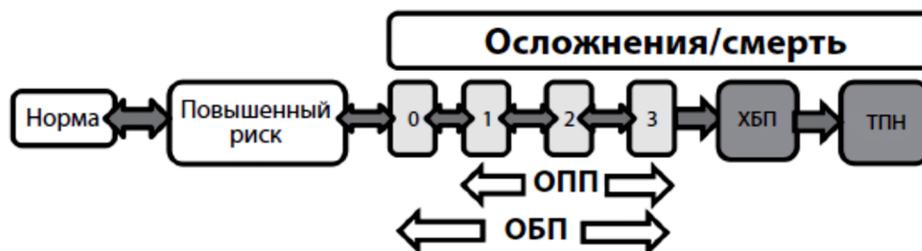
Первое консенсусное определение, выработанное в 2004 г., в котором участвовали представители нефрологических обществ всего мира [ASN, ISN и NKF, Европейское Общество Интенсивной Терапии (European Society of Intensive Care Medicine)], а также ключевые эксперты по проблемам ОПН у взрослых и детей предложили термин «острое повреждение почек» (ОПП, Acute Kidney Injury – АКИ) вместо термина «острая почечная недостаточность» (ОПН) и сохранение термина «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев острого повреждения почек [2]. На встрече было создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Главным основанием для создания понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзитное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) ассоциируется с резким увеличением летальности. Такое повышение смертности наблюдается как в раннем, так и отдаленном периодах. При этом летальный исход далеко не всегда определяется «почечными» причинами. Все это позволило предположить, что при определенных ситуациях активируется достаточно сложная система патогенетических связей, ведущая не только к повреждениям собственно почечной ткани, но и других органов и систем. Такие представления легли в основу концептуальной модели ОПП, которая при наличии этиологической причины и, возможно, предрасполагающих обстоятельств (факторов риска) предусматривает переход от «нормы» до возможного летального исхода. Этот переход осуществляется через ряд этапов, многие

из которых еще являются потенциально обратимыми. Иными словами, модель отражает этапность формирования данного состояния в тесной связи с развитием различных

внепочечных осложнений или проявлений ОПП (см. рис.).

В этом смысле концепция ОПП тесно сближается с представлениями о ХБП.



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

Рис. Концептуальная модель ОПП  
(Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г.  
Острое повреждение почек. МИА, М., 2015)

Первые результаты деятельности группы AKIN были опубликованы в 2007 г., они коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (AKIN-критерии). AKIN-критерии предполагали стратификацию тяжести ОПП на три стадии в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови и объема мочи (диуреза). Величина СКФ (клиренс креатинина) из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП была исключена [5].

В 2012 г. международная группа экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) модифицировала определение, критерии диагностики, стратификации тяжести ОПП и подготовила подробные Клинические рекомендации [4].

Несмотря на имеющиеся недостатки, предложения KDIGO в настоящее время стали общепринятыми и в той или иной степени послужили основой для разработки целого ряда национальных, включая российские, рекомендаций.

Основные положения проекта последних, представленные в 2015 г. Рабочей группой членов Ассоциации Нефрологов России

(руководители группы: А. В. Смирнов, директор Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, д. м. н., профессор; В. А. Добронравов, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, д. м. н., профессор), указаны ниже [1].

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

- нарастание  $Scr \geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч;
- нарастание  $Scr \geq 1,5$  раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток;
- объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 часов.

В клинической практике ОПП следует стратифицировать по тяжести согласно критериям KDIGO, представленным в табл. 1.

Таблица 1

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

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

Медикаментозная терапия ОПП и тактика ведения пациента состоят из нескольких принципиальных положений.

1. У лиц с факторами риска острого повреждения почек и уже при развившемся ОПП следует оптимизировать фармакотерапию за счет исключения/минимизации потенциально нефротоксичных препаратов. Лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с преимущественным вовлечением разных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (табл. 2). Одной из важнейших причин

лекарственного ОПП является развитие токсического тубулярного некроза (ТТН), который возникает в результате прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков.

Другие аспекты побочных эффектов фармакопрепаратов, касающиеся нарушений внутривисцеральной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления интерстиция и клубочков, развития тромботической микроангиопатии, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, тоже могут стать причиной ОПП лекарственной этиологии.

Таблица 2

**Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии**

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

(Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015).

2. При высоком риске развития или уже развившемся ОПП следует временно отменить средства, блокирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, сартаны) и перейти на

лечение с использованием других групп антигипертензивных препаратов.

3. Терапия ОПП должна включать нутриционную поддержку с обеспечением суточного потребления белка в пределах 0,8–1,2 г/кг

массы тела и энергии не ниже 20–30 ккал/кг массы тела.

4. У пациентов с ОПП рекомендуется осуществлять преимущественно энтеральное питание и прибегать к парентеральному лишь по мере необходимости.

5. Применение петлевых диуретиков при ОПП с олигурией/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным только при наличии признаков гиповолемии; в остальных случаях от применения диуретиков следует воздержаться.

6. Предпочтительно парентеральное (внутривенное) введение фуросемида; при резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику эскалации дозы препарата, однако его применение в дозах более 400 мг/сут. не оправдано.

Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при пострениальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП.

Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии усугубит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбоэмболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипопротеемию, низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. При ОПП фуросемид не снижает необходимости в ЗПТ (относительный риск 1,02, 95 % CI 0,9–1,16,  $p = 0,73$ ), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95 % CI 0,93–1,34,  $p = 0,23$ ) при его назначении с профилактической или лечебной целью пациентам с риском или уже возникшей ОПП, соответственно. Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 фуросемид следует использовать только при наличии гиповолемии [3]. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/кг/ч с постепенным увеличением максимально до 20 мг/кг/ч. Применение маннитола в раннем периоде ОПП ограничено исключительно случаями рабдомиолиза.

7. Для лечения и профилактики преренального и контраст-индуцированного ОПП

(КИ-ОПП), ОПП при рабдомиолизе и ОПП в периоперационном периоде рекомендуется проводить коррекцию (увеличение) внутрисосудистого объема жидкости с использованием 0,9%-го раствора хлорида натрия.

Кристаллоидные растворы используются для коррекции умеренной гиповолемии (до 20 % объема циркулирующей крови) при профилактике и лечении преренального ОПП. Инфузия кристаллоидов при визуализирующих процедурах – мера, направленная на увеличение объема распределения контрастного препарата. Это препятствует прямому тубулоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутрипочечной гемодинамики за счет снижения продукции вазопрессина и ингибции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одновременно происходит увеличение продукции сосудорасширяющих простагландинов. Введение 0,9%-го раствора NaCl также способствует увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозиции в них контрастного вещества.

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

8. При необходимости выполнения рентгеноконтрастных исследований у пациентов с наличием факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний следует проводить профилактику ОПП путем использования низко- и изоосмолярных контрастов, минимизации объема вводимого йодсодержащего рентгеноконтрастного агента, инфузий изотонических растворов хлорида или бикарбоната натрия, назначения умеренных доз N-ацетил цистеина и предупреждать развитие анафилактикоидных реакций.

В настоящее время нет сомнений в том, что профилактика КИ-ОПП в группах пациентов с наличием факторов риска может существенно снизить частоту его развития. Оптимальным считается применение инфузий изотонических растворов кристаллоидов (хлорида или бикарбоната натрия) до и после рентгеноконтрастной процедуры. Убедительных доказательств преимуществ одной соли перед другой не имеется [3]. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики: 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида

натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры. Для профилактики КИ-ОПП KDIGO считает возможным также применение умеренных доз N-ацетилцистеина, хотя в доступной литературе данные по этому вопросу более, чем противоречивы. Согласно экспериментальным данным, препарат способствует вазодилатации сосудов почек и обладает свойствами антиоксиданта. Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение *per os* 600 мг × 2 раза за сутки до выполнения и впервые сутки после введения рентгеноконтрастных средств. Внутривенное назначение ацетилцистеина в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям.

Для уменьшения риска развития анафилактикоидных реакций следует применять премедикацию, включающую антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Следует также иметь в виду, что следующие методы профилактики утратили свое значение [3]:

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

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

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

11. Агонисты допаминергических рецепторов (дозы допамина менее 3 мкг/кг/мин,

фенолдопам, предсердный натрийуретический пептид, рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 не обладают нефропротективными свойствами, поэтому их применение в группах высокого риска с целью профилактики ОПП не оправдано.

12. Возникновение жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек – гиперволемии/гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния является показанием для срочного начала лечебно-профилактических мероприятий, которые включают консервативную терапию, в соответствии с существующими подходами и принципами доказательной медицины и заместительную почечную терапию (ЗПТ).

13. ЗПТ у пациентов с ОПП следует начинать ургентно при наличии следующих абсолютных показаний:

- жизнеугрожающей и рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации;
- гиперкалиемии (> 6,5 ммоль/л);
- клинических проявлениях уремической интоксикации;
- тяжелом метаболическом ацидозе (рН < 7,1).

14. Ургентное проведение ЗПТ вне абсолютных показаний оправдано только целью быстрого удаления из циркуляции диализируемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП.

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

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа, инфекцией и антикоагулянтной терапией.

Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает (но не ограничивается этим) при ОПП III стадии. Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом.

Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующих решения вопроса о проведении ЗПТ, являются следующие:

1) выявление ОПП в стадии уже развившихся жизнеугрожающих осложнений,

которые являются абсолютными показаниями к срочному началу ЗПТ;

2) прогрессирующее снижение функции почек у пациента с ранее выявленным ОПП и находящегося под динамическим наблюдением.

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

#### Вещества, удаляемые во время гемодиализа при острых отравлениях

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

Для лечения и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ОПП может быть использован любой доступный в данной медицинской организации метод ЗПТ.

Дальнейшее развитие концепции ОПП связано с деятельностью международной группы экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Рабочей группы членов Ассоциации Нефрологов России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии: проект [Электронный ресурс] / Рабочая группа членов Ассоциации Нефрологов России; рук.: А. В. Смирнов, В. А. Добронравов; чл. гр.: А. Ш. Румянцев, Е. М. Шилов, А. В. Ватазин и др. – 2015. – 53 с. – Режим доступа: nonr.ru/wp-content/uploads/2013/1/ Рекомендации. – ОПП. – 2015. – Финал. pdf
2. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal 1. models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, et al. // Crit. Care. – 2004. – № 24. – P. 204–212.
3. Hoste E., Kellum J. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – Vol. 2. – P. 531–537.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute 13. Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2, № 1. – 126 p.
5. Waikar S. S., Liu K. D., Chertow G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – № 3 (3). – P. 844–861.