

*А.Ш. Румянцев*

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, патогенез, классификация.

### Введение

Одним из важнейших синдромов в нефрологии является острая почечная недостаточность (ОПН). Сведения о ее распространенности вряд ли могут считаться точными по двум причинам. С одной стороны, до сих пор отсутствует единообразие во взглядах на диагностические критерии и в специализированной литературе можно встретить до 35 различных толкований ОПН. С другой стороны, врачи, не специализирующиеся в области нефрологии, обращают очень мало внимания даже на такой простой показатель, как суточное количество мочи (суточный диурез).

Тем не менее, ориентировочно распространенность ОПН можно представить следующим образом. Считается, что легкие формы, требующие только лекарственной терапии, встречаются при-

мерно у 3000 на 1.000.000 населения в год, а тяжелые формы, требующие проведения ЗПТ составляют 300 на 1.000.000 населения в год. Следовательно, только для госпитализированных в больницы Санкт-Петербурга можно ожидать до 15000 пациентов в год с легкими формами ОПН, а временная заместительная почечная терапия может потребоваться у 1500 пациентов в год.

В табл. 1 приведены данные о распространенности и смертности от ОПН у пациентов отделений интенсивной терапии в разных странах мира.

Данные в таблице отражают развитие ОПН только у пациентов из групп наиболее высокого риска, состояние которых расценивается как среднетяжелое или тяжелое. Несмотря на то, что распространенность данного синдрома существенно отличается в разных странах, смертность в

Таблица 1

**Распространенность и смертность от ОПН в отделениях интенсивной терапии в разных странах мира**

Страна	Распространенность, %	Внутрибольничная смертность, %
Австралия	5.6-7.0	47.7-59.1
Бельгия	7.5-10.1	50.1-65.3
Бразилия	4.0-5.5	70.1-83.6
Канада	3.7-5.6	49.8-69.8
Китай	6.9-10.7	50.1-71.9
Чехия	10.2-23.4	41.1-82.7
Германия	2.7-3.8	53.4-70.4
Греция	0.3-4.5	44.9-100.0
Индонезия	2.7-6.1	54.4-89.6
Израиль	0.8-3.4	100
Италия	4.4-6.4	41.1-59.8
Япония	4.4-6.6	54.1-74.0
Нидерланды	5.0-7.2	53.5-71.5
Норвегия	2.7-4.7	48.5-75.5
Португалия	15.7-28.5	48.2-79.6
Россия	1.3-3.9	35.1-88.0
Сингапур	4.2-8.4	58.8-89.6
Испания	5.6-15.3	19.4-68.1
Швеция	1.7-7.7	0-49.4
Швейцария	2.0-4.4	47.1-83.7
Великобритания	15.6-25.5	61.0-85.1
США	6.8-9.3	45.0-59.2
Уругвай	8.5-17.3	48.2-82.8
Всего	5,5–6,0	58,0-62,6

Таблица 2

**Препараты, влияющие на уровень креатинина в сыворотке крови без существенного влияния на функцию почек**

Механизм действия	Препарат
Увеличивают концентрацию креатинина за счет подавления его канальцевой секреции	Триметоприм Циметидин Пробенецид Триамтерен Амилорид Спиринолактон
Завышают концентрацию креатинина за счет влияния на результат измерения	Гемолиз Гиперлипидемия Кетоацидоз Ацетоуксусная кислота Ацетогексамид Ацетон Аскорбиновая кислота Цефалоспорины Флуцитозин Лидокаин Фруктоза Глюкоза Ибупрофен Леводопа Метилдопа Нитрофурантоин Пиперациллин Пролин Пируват Мочевая кислота Фибраты
Занижают концентрацию креатинина за счет влияния на результат измерения	Ацетилцистеин Билирубин Кортикостероиды

большинстве случаев составляет около 60-80%. Причем речь идет о высококвалифицированных учреждениях, в которых имеются все возможности для лечения ОПН.

Смысловая нагрузка термина ОПН, каким бы определением мы ни воспользовались, подразумевает, что речь идет о внезапном и устойчивом снижении функции почек. Сложность заключается в подборе четких общепринятых критериев этого состояния. Основная деятельность почек направлена на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма, или, используя научный термин, на поддержание гомеостаза. Выполнение гомеостатических функций почек обеспечивается такими процессами, как гломерулярная ультрафильтрация, канальцевая реабсорбция, канальцевая секреция, синтез биологически активных веществ и некоторыми другими.

В настоящее время разработан ряд способов, позволяющих оценивать степень выполнения почками той или иной функции. Однако подавляющее

большинство этих методов из-за сложности, дороговизны и организационных проблем не применимо в широкой клинической практике, особенно у больных с ОПН, нередко находящихся в критическом состоянии. Поэтому для оценки тяжести повреждения почек прибегают к наиболее простым и необременительным для больного и персонала способам: измерению суточного диуреза, концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) и, в ряде ситуаций, клиренса креатинина (Ccr) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Следует сказать, что величина суточного диуреза и концентрация креатинина в сыворотке крови далеко не всегда взаимосвязаны. Так, может отмечаться снижение суточного диуреза до 5 мл/кг массы тела и ниже при сохранении нормального уровня креатинина в течение часов-суток. Может возникать и противоположная ситуация, когда при относительно постоянном диурезе отмечается нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови. Именно поэтому необходима одновременная оценка этих параметров, желательно с параллельным определением клиренса креатинина. Подчеркну, что уровень креатинина зависит от ряда внепочечных факторов, таких, как масса тела, возраст, национальная принадлежность, пол, общий объем жидкости, мышечный метаболизм, прием некоторых лекарственных препаратов, потребление пищевого белка. Кроме того, увеличение концентрации креатинина крови происходит обычно через 48–72 часа после воздействия повреждающего почки фактора.

Взаимосвязь между уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ, отражающей темп его выделения с мочой (экскрецию) зависит от многих факторов. В табл. 2 приведены некоторые препараты, повышающие уровень креатинина в сыворотке крови при нормальной СКФ

При некоторых патологических состояниях кон-

Таблица 3

**Клинические состояния, при которых концентрация креатинина может меняться при неизменной функции почек**

Увеличение содержания креатинина	Уменьшение содержания креатинина
Акромегалия и гигантизм Сахарный диабет Инфекции Гипертиреоз Диета с высоким содержанием белка. Большая физическая нагрузка Гипогидратация Мышечная травма Лучевая болезнь	Анемия, Уменьшение мышечной массы, Вегетарианская диета Гипотиреоз. Гипергидратация 1 и 2 триместр беременности Возраст

Таблица 4

**Основные гуморальные влияния на величину СКФ**

Процесс	Увеличивают	Уменьшают
Клубочковая фильтрация	Простагландины Оксид азота Прогестерон Глюкокортикоиды Окситоцин T <sub>3</sub> и T <sub>4</sub> Хорионический гонадотропин Допамин Брадикинин	Катехоламины Ангиотензин II Аденозин Вазопрессин Тромбоксан A <sub>2</sub> Лейкотриены Эндотелин
Канальцевая реабсорбция воды	Вазопрессин Пролактин Ангиотензин II Инсулин Эстрогены Хорионический гонадотропин	Простагландины Кинины Кальцитриол T <sub>3</sub> и T <sub>4</sub>

центрация креатинина может меняться, несмотря на то, что функция почек остается сохранной (табл. 3).

Регуляция СКФ осуществляется за счет нервных и гуморальных механизмов. Независимо от природы, регулирующие факторы влияют на СКФ за счет изменения: 1) тонуса артериол клубочков и, соответственно, объема кровотока (плазмотока) через них; 2) тонуса мезангиальных клеток, располагающихся между капиллярами почечных клубочков; 3) активности подоцитов (клеток, участвующих в формировании структуры, через которую осуществляется фильтрация мочи в канальцы почек).

Величина диуреза зависит как от почечных (ренальных), так и внепочечных (экстраренальных) факторов. В табл. 4 приведены основные гуморальные влияния на величину СКФ.

В физиологических условиях СКФ поддерживается на постоянном уровне несмотря на изменения системного артериального давления за счет механизмов ауторегуляции. К их числу относят:

1) миогенную ауторегуляцию тонуса приносящих артериол по принципу феномена Остроумова-Бейлиса. В его основе лежит поведение мембраны мышечных клеток сосудистой стенки - при растяжении мышечной клетки мембранные потенциалы вызывают сокращение миофибрилл. Этот механизм функционирует в диапазоне систолического артериального давления от 60 до 180 мм рт.ст.

2) канальцево-клубочковую обратную связь, приводящую к изменению соотношения тонуса приносящих и выносящих артериол клубочка. Вовлечение в регуляцию механизма обратной связи обусловлено изменением доставки с фильтратом

в область плотного пятна (macula densa) ионов натрия и хлора, что ведет к изменению продукции суживающих приносящие артериолы факторов (аденозина, ренина и ангиотензина-II), а также сосудорасширяющих факторов (оксида азота, кининов);

3) изменения числа функционирующих нефронов.

Первые два механизма поддерживают постоянство кровотока в клубочках и фильтрационное давление, гуморальные регуляторы могут менять площадь фильтрационной поверхности клубочка и функции подоцитов. Нарушение только этих механизмов при ОПН позволяет прогнозировать полное восстановление функции почек. Третий механизм определяет конечный эффект ауторегуляции – СКФ, что в итоге обеспечивает постоянство объема образуемой первичной мочи. Его нарушение сопровождается «выздоровлением с дефектом», когда либо не происходит восстановления СКФ до исходных значений, либо СКФ восстанавливается на некоторое время, после чего постепенно снижается.

Старая медицинская аксиома гласит, что любое состояние лучше предупредить, чем лечить. В связи с этим, ведутся активные поиски диагностических тестов, которые бы позволили осуществлять раннюю доклиническую диагностику ОПН. К настоящему времени имеется ряд кандидатов на роль такого «золотого стандарта». Условно тесты можно распределить на три группы:

1. тесты для ранней диагностики

а. в сыворотке крови повышение уровня цистатина С; пропредсердного натрийуретического пептида; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; CD 11b нейтрофилов

б. в моче повышение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; интерлейкина 18; молекулы повреждения почек-1; лактатдегидрогеназы; N-ацетил-глюкозаминидазы; матриксной металлопротеиназы-9.

2. тесты для дифференциальной диагностики

а. в сыворотке крови повышение уровня цистатина С; карбамилированного гемоглобина; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов

б. в моче повышение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; интерлейкина 18, N-ацетил-глюкозаминидазы, α-1 микроглобулина; молекулы повреждения почек-1; матриксной металлопротеиназы-9; изоформы-3 Na-H обменника.

3. тесты для определения вероятности неблагоприятного исхода

Стадии острого повреждения почек по AKIN

Стадия	Критерии, основанные на концентрации креатинина в сыворотке крови	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6ч
2	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее, чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 300% (более, чем в 3 раза) от базального или Scr равный или больше 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л в сутки	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

а. в сыворотке крови повышение уровня цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для решения вопроса о необходимости заместительной почечной терапии, а также интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, как прогностических маркеров увеличения риска смерти

б. в моче повышение уровня цистатина С; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов;  $\alpha$ -1 микроглобулина; N-ацетил-глюкозаминидазы; лактатдегидрогеназы; молекулы повреждения почек-1 для решения вопроса о необходимости заместительной почечной терапии, а также липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; интерлейкина 18; молекулы повреждения почек-1; N-ацетил-глюкозаминидазы, как прогностических маркеров увеличения риска смерти.

Из всех перечисленных тестов наибольший интерес вызывают цистатин С и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Первый из них является ингибитором цистеин-протеиназы, продуцируется клетками почти всех тканей и свободно фильтруется в клубочках. Второй относится к провоспалительным медиаторам.

### Понятие об ОПП

Учитывая отсутствие общепринятого определения ОПН, группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского Общества Интенсивной Терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виценце (Италия) в 2004 г. была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП - acute kidney injury - AKI). При этом ОПП рассматривалось, как более широкое понятие, чем собственно ОПН. Там же было создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и коснулись во-

просов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП. Согласно заключению экспертов AKIN диагноз ОПП может устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений концентрации креатинина в сыворотке крови на 26,4 мкмоль/л или более, относительном повышении концентрации сывороточного креатинина на равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня) или снижении объема мочи (документированная олигоурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ ч в течение 6 ч). При этом требуется как минимум двукратное определение концентрации креатинина в сыворотке крови в течение 48 ч.

Экспертами AKIN также была предложена система стратификации тяжести ОПП (табл. 5).

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПП необходимо обратить внимание на «базальный уровень функции почек». В основном это относится к проблеме оценки СКФ. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на ОПП исходные уровни концентрации креатинина в сыворотке крови или СКФ не известны. В данной связи эксперты ADQI предложили простой и оригинальный выход. Как уже отмечалось выше, значения концентрации сывороточного креатинина зависят и от ряда экстра-ренальных факторов. Поэтому, зная величины таких факторов, можно рассчитать значения концентрации креатинина в сыворотке крови. Базой для подобных расчетов послужили результаты хорошо известного исследования Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Напомним, что в данной разработке был выведен ряд эмпирических формул, позволяющих с той или иной степенью надежности вычислять уровень СКФ, исходя, например, из значений концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы пациента («краткая» формула MDRD) [National Kidney Foundation CKD, 2002]. Очевидно, однако, что

если знать (или задать) значение СКФ, то можно решить и обратную задачу: вычислить величину концентрации креатинина в сыворотке крови, соответствующую определенному уровню СКФ. В качестве такого заданного уровня СКФ экспертами ADQI было принято ее значение 75 мл/мин. Поскольку на практике, особенно при ведении пациентов с ОПП, зачастую находящихся в тяжелом или критическом состоянии, врачам обычно не до подобных перерасчетов была предложена таблица должных исходных величин Scg (табл. 6).

Таблица 6

**Оценка «базальных» значений концентрации креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м<sup>2</sup> (по Воуан) у лиц европеоидной расы**

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
20-24	115	88
25-29	106	88
30-39	106	80
40-54	97	80
55-65	97	71
>65	88	71

Превышение указанных значений с высокой вероятностью свидетельствует о снижении функции почек.

Система AKIN ориентирована на больных с острыми вторичными почечными повреждениями, но не охватывает случаи ОПП на фоне первичных заболеваний почек. Это расходится с самой концепцией ОПП, поэтому вызывает сомнения и у других исследователей данной проблемы. [Clarkson M.R. et al. 2008; Waikar S.S. et al., 2008].

В связи с этим в НИИ нефрологии СПбГМУ им И.П.Павлова была разработана модификация

данной классификационной системы [Смирнов А.В. и др. 2008]. В классификацию AKIN были внесены дополнения. Во-первых, под ОПП предполагается понимать острое (часы недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек. Во-вторых, целесообразно отдельно рассматривать факторы риска ОПП:

1. Наличие хронической болезни почек любой этиологии
2. Возраст старше 60 лет
3. Сахарный диабет
4. Аутоиммунные болезни
5. Инфекции и обструкция мочевых путей
6. Нефротоксины (в том числе нефротоксические лекарства)
7. Сепсис
8. Травма
9. Шок
10. Множественная миелома
11. Гемотрансфузии
12. Острые и хронические заболевания печени
13. Нарушения гемокоагуляции
14. Беременность
15. Дизэлектролитемии
16. Острый инфаркт миокарда
17. Сердечная недостаточность
18. Кардиохирургические вмешательства
19. Гиповолемия
20. Гипоальбуминемия

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

Таблица 7

**Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП**

Стадия	Критерии, основанные на концентрации креатинина в сыворотке крови	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Отсутствие изменений концентрации креатинина в сыворотке крови, при наличии других маркеров повреждения почек	Отсутствие изменений СКФ, или снижение СКФ при нормальных значениях концентрации креатинина в сыворотке крови	Отсутствие изменений
2	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базального	Снижение СКФ более чем на 25%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
3	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови, более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее, чем в 3 раза) от базального	Снижение СКФ более чем на 50%, но менее чем на 75%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
4	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 300% (более, чем в 3 раза) от базального или концентрации креатинина в сыворотке крови равный или больше 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Снижение СКФ более чем на 75%	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Исходя из высказанных предложений, классификационная система ОПП может выглядеть следующим образом (табл. 7).

Целесообразно отдельно рассматривать исходы ОПП, которые могут быть представлены следующим образом (табл. 8).

Таблица 8

Исходы ОПП

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек
Выздоровление с дефектом	А. Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции почек (СКФ > 90 мл/мин) Б. Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции почек (СКФ < 89 > 15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или необходимость в постоянной заместительной почечной терапии

Причины ОПП принято подразделять на преренальные, ренальные и постренальные.

#### Преренальная ОПП.

Преренальная ОПП связана с уменьшением СКФ на фоне снижения кровоснабжения почек при отсутствии структурных изменений органа.

Причины преренальной ОПП принято подразделять на 3 группы.

1. Уменьшение объема циркулирующей крови (как первичное, так и вторичное).

Кровотечение

Потери жидкости через почки:

- Прием диуретиков
- Осмотический диурез. Развивается в ситуациях, когда увеличивается выведение с мочой осмотически активных веществ, в первую очередь, натрия, мочевины, глюкозы. Это означает, что после употребления в пищу большого количества поваренной соли, мяса (мочевина), сладостей (глюкоза) – например, после праздничного стола – развивается осмотический диурез.

• Первичная надпочечниковая недостаточность

• Нефрит с потерей солей

• Несахарный диабет

Потери жидкости через ЖКТ:

- Рвота
  - Диарея
  - Назогастральное зондирование
- Потери жидкости через кожу:

- Ожоги
- Избыточное потоотделение
- Гипертермия

#### Секвестрация жидкости в «третьем пространстве»

Термин «третье пространство» относится к внеклеточной жидкости, которая находится в нефункциональном состоянии, то есть не участвует в транспорте продуктов обмена веществ. Секвестрация внеклеточной жидкости приводит к существенному снижению внесосудистого и внутрисосудистого объема жидкости. При ОПП рассасывание жидкости из «третьего пространства» начинается через 48-72 ч после воздействия иницирующего фактора.

- Перитонит
- Панкреатит
- Острая кишечная непроходимость
- Синдром системного воспалительного ответа
- Гипоальбуминемия

2. Уменьшение объема из-за недостаточного наполнения артерий при нормальном объеме циркулирующей крови

Уменьшение сердечного выброса

• Сердечная недостаточность III – IV функционального класса

- Кардиогенный шок
- Экссудативный перикардит
- Тромбоз легочной артерии

Периферическая вазодилатация

- Сепсис
- Антигипертензивные препараты
- Анафилактический шок
- Анестезия
- Цирроз печени

3. Внутрпочечные гемодинамические нарушения

Сужение афферентных артериол клубочков

• Нестероидные противовоспалительные препараты

- Циклоспорин
- Такролимус
- Рентгеноконтрастные препараты
- Гиперкальциемия

Расширение эфферентных артериол клубочков

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

- Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

#### Постренальная ОПП

Постренальная ОПП развивается при нарушении оттока мочи вследствие обструкции мочевыводящих путей обоих мочеточников, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала (уретры).

Двухсторонняя обструкция мочеточников или односторонняя обструкция мочеточника единственной почки (обструкция верхних мочевыводящих путей).

1. Внутримочеточниковая обструкция.

- Камни.
- Сгустки крови.
- Гнойные сгустки или отторгающиеся некротизированные сосочки.

- Отёк после ретроградной пиелографии.

- Переходноклеточная карцинома.

2. Внепочечниковая обструкция.

- Опухоли в тазовой или брюшной полости.
- Ретроперитонеальный фиброз.
- Случайная перевязка или повреждение мочеточников во время операции на органах малого таза.

3. Обструкция шейки мочевого пузыря или уретры (обструкция нижних мочевыводящих путей).

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

- Карцинома простаты и мочевого пузыря.

- Автономная нейропатия или приём антихолинэргических препаратов, вызывающих задержку мочи.

- Стриктуры уретры.

- Камни мочевого пузыря.

- Грибковая инфекция.

- Сгустки крови.

**Ренальная ОПП.**

В отличие от преренальной и постренальной ОПП, ренальная недостаточность развивается на фоне нарушений внутри самой почки. Эти нарушения могут быть сосудистыми, клубочковыми, интерстициальными или канальцевыми, а также первичными и вторичными на фоне системных заболеваний. Течение ОПП в этих случаях не зависит от воздействия на внепочечные факторы (например, восполнение ОЦК, улучшение функции сердца, коррекция гипотензии или устранение обструкции).

Сосудистые причины. Классификация сосудистых заболеваний, которые могут вызывать ОПП, основана на виде пораженных сосудов.

1. Сосуды крупного и среднего калибра.

- Тромбоз или эмболия почечной артерии.
- Пережатие артерии во время операции.
- Билатеральный тромбоз почечных вен.
- Узелковый полиартериит.

2. Сосуды мелкого калибра.

- Атероэмболическая болезнь.
- Тромботическая микроангиопатия.
- Гемолитико-уремический синдром.
- Почечный криз при склеродермии.
- Злокачественная артериальная гипертензия.
- Тромботическая микроангиопатия беременных.
- Гемолиз, повышение активности печёночных ферментов в сочетании с низким уровнем тромбо-

цитов при преэклампсии или эклампсии (HELLP-синдром).

- Послеродовая ОПП.

Клубочковые причины. Заболевания клубочков, обычно делят на 2 группы в зависимости от ведущего синдрома: нефротические (суточная протеинурия более 3,5 г, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, отеки) и нефритические (суточная протеинурия менее 3,5 г, гематурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, отеки). Нефротические заболевания клубочков редко приводят к развитию ОПП, однако, при гломерулопатии с минимальными изменениями или фокальном сегментарном гломерулосклерозе, ОПП возможна. При нефритическом синдроме ОПП часто является дебютом гломерулонефрита. Если у пациента с гломерулонефритом уровень креатинина сыворотки крови увеличился вдвое не более, чем за 3 месяца, можно думать о быстро прогрессирующем гломерулонефрите. Заболевание развивается на фоне повреждения стенки капилляров клубочков с последующим воспалением, фиброзом и образованием полулуний. Диагноз необходимо поставить максимально быстро, так как образование полулуний стремительно разрушает клубочки. Эффективность лечения напрямую зависит от процента клубочков с полулуниями. Так как диагноз ставят на основании результатов нефробиопсии, причины гломерулонефрита классифицируют согласно виду иммунофлуоресцентного окрашивания биоптата.

1. Заболевания с линейным отложением иммунных комплексов (анти-БМК).

- Синдром Гудпасчера (с развитием почечных и лёгочных осложнений).

- Синдром Гудпасчера, почечная форма.

2. Заболевания с гранулярным отложением иммунных комплексов.

- Острый постинфекционный гломерулонефрит.
- Волчаночный нефрит.
- Инфекционный эндокардит.
- Иммуноглобулин А (IgA)-гломерулонефрит.
- Пурпура Шёнляйна-Геноха.
- МПГН.
- Криоглобулинемия.

3. Заболевания без отложений иммунных комплексов (олигоиммунные).

- Гранулематоз Вегенера.
- Микроскопический полиангиит.
- Синдром Черджа-Стросса.
- Идиопатический быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Интерстициальные нарушения. Если причина ОПП – поражение интерстиция, то речь идёт

об остром интерстициальном нефрите. Основным гистологическим критерием острого интерстициального нефрита считают локальный или диффузный отёк интерстициального пространства с воспалительной инфильтрацией. Острый интерстициальный нефрит чаще развивается на фоне повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, но может быть следствием инфекционных или системных заболеваний.

1. Острый интерстициальный нефрит, обусловленный применением лекарственных препаратов. Описано более 100 препаратов, которые могут вызывать это заболевание. Здесь приведены лишь наиболее частые причины.

- Антибиотики (метициллин, цефалоспорины, рифампицин, сульфаниламиды, эритромицин и ципрофлоксацин).

- Диуретики (фуросемид, тиазидные диуретики, хлорталидон).

- Нестероидные противовоспалительные препараты.

- Противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин).

- Аллопуринол.

2. Острый интерстициальный нефрит, обусловленный инфекцией.

- Бактериальные инфекции (стафилококковые, стрептококковые).

- Вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр).

- Туберкулёз.

Канальцевые причины. Острый канальцевый некроз характеризуется внезапным снижением СКФ, обусловленным дисфункцией проксимальных канальцев на фоне уменьшения перфузии почек при уменьшении объема циркулирующей крови или недостаточном наполнении артерий с внепочечной централизацией кровообращения (50% случаев) и действия нефротоксинов (35% случаев). Кроме признаков некроза в канальцах обнаруживают изменения, близкие к некротическим: отёк, вакуолизацию, потерю щёточной каёмки, оголение эпителия и потерю базолатеральных соединений. Быстрое восстановление функций почек можно объяснить преобладанием дисфункции канальцев над некрозом.

Причины острого канальцевого некроза

1. Ишемия почек.

- Шок.

- Кровотечение.

- Травма.

- Грамотрицательный сепсис.

- Панкреатит.

2. Нефротоксические препараты.

- Аминогликозидные антибиотики.

- Амфотерицин В.

- Ацикловир.

- Индинавир.

- Противоопухолевые препараты.

- Рентгенконтрастные препараты.

- Органические растворители (например, тетрагидрокарбид углерода).

- Этиленгликоль (антифриз).

- Анестетики (энфлюран).

3. Эндогенные токсины.

- Миоглобин (например, при рабдомиолизе).

- Гемоглобин (например, при переливании несовместимой крови, малярии).

- Мочевая кислота (например, при острой мочекислотной нефропатии).

### Патогенез ОПП

Патогенез ОПП хорошо изучен. Основной патогенетический механизм развития ОПП – ишемия почек. Шоковая перестройка почечного кровотока – внутривисочечное шунтирование крови через юкстагломерулярную систему со снижением давления в гломерулярных афферентных артериолах ниже 60-70 мм рт. ст. – является причиной ишемии коркового слоя, индуцирует выброс катехоламинов, активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с выработкой ренина, антидиуретического гормона и тем самым вызывает почечную афферентную вазоконстрикцию с дальнейшим снижением СКФ, ишемическим повреждением эпителия извитых канальцев с повышением концентрации кальция и свободных радикалов в клетках канальцевого эпителия. Ишемическое поражение почечных канальцев при ОПП часто усугубляется их одновременным прямым токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами. Вслед за некрозом (ишемическим, токсическим) эпителия извитых канальцев развивается утечка гломерулярного фильтрата в интерстиций через поврежденные канальцы, которые блокируются клеточным детритом, а также в результате интерстициального отека почечной ткани. Интерстициальный отек усиливает ишемию почки и способствует дальнейшему снижению клубочковой фильтрации. Это подтверждается тем, что степень увеличения интерстициального объема почки, а также степень снижения высоты щеточной каймы и площади базальной мембраны эпителия извитых канальцев хорошо коррелируют с тяжестью течения ОПП.

В настоящее время накапливается все больше экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о том, что влияние констриктивных стимулов на сосуды при ОПП реализуется

ся через изменения внутриклеточной концентрации кальция. Кальций первоначально поступает в цитоплазму, а затем, с помощью специального переносчика, в митохондрии. Энергия, используемая переносчиком, необходима и для начального синтеза АТФ. Дефицит энергии приводит к некрозу клеток, а образовавшийся клеточный детрит обтурирует каналы, усугубляя снижение диуреза.

Помимо универсальных, имеются и частные механизмы патогенеза отдельных форм ренальной ОПП. Так, ДВС-синдром с билатеральным кортикальным некрозом характерен для акушерской ОПП, острого сепсиса, геморрагического и анафилактического шока, быстро прогрессирующего гломерулонефрита при системной красной волчанке. Внутриканальцевая блокада за счет связывания канальцевого белка Тамм-Хорсфалла с белком Бенс-Джонса, со свободным гемоглобином, миоглобином определяет патогенез ОПП при миеломной болезни, рабдомиолизе, гемолизе. Отложение кристаллов в просвете почечных канальцев характерно для мочекишечной блокады (первичная, вторичная подагра), отравления этиленгликолем, передозировки сульфаниламидов, метотрексата. При некротическом папиллите (некрозе почечных сосочков) возможно развитие как постренальной, так и ренальной ОПП. Чаще встречается постренальная ОПП, вызванная обструкцией мочеточников некротизированными сосочками и сгустками крови при хроническом некротическом папиллите (диабет, анальгетическая нефропатия, алкогольная нефропатия, серповидно-клеточная анемия). Ренальная ОПП за счет тотального некротического папиллита развивается при гнойном пиелонефрите и часто приводит к необратимой уремии. Ренальная ОПП может развиваться при остром пиелонефрите в результате выраженного интерстициального отека стромы, инфильтрированной нейтрофилами, особенно при присоединении бактериемического шока. Выраженные воспалительные изменения в виде диффузной инфильтрации интерстициальной ткани почек эозинофилами и лимфоцитами – причина ОПП при лекарственном остром интерстициальном нефрите. ОПП при геморрагической лихорадке с почечным синдромом может быть вызвана как острым вирусным интерстициальным нефритом, так и другими осложнениями заболевания: гиповолемическим шоком, геморрагическим шоком и коллапсом за счет подкапсульного разрыва почки, острой надпочечниковой недостаточности. Тяжелые воспалительные изменения в почечных клубочках с диффузной экстракапиллярной пролиферацией, микротромбозами и фибриноидным некрозом сосудистых

петель клубочков ведут к ОПП при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (первичном, волчаночном, при синдроме Гудпасчера) и реже при остром постстрептококковом нефрите. Наконец, причиной ренальной ОПП могут быть тяжелые воспалительные изменения почечных артерий: некротический артериит с множественными аневризмами дугообразных и интерлобулярных артерий (узелковый полиартериит), тромботическая окклюзирующая микроангиопатия сосудов почек, фибриноидный артериолонекроз (злокачественная гипертоническая болезнь, склеродермическая почка, гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

### Клиническая картина ОПП

В течении ОПП выделяют несколько стадий:

1. Начальная стадия (длительность от 1 до 3 суток) – период действия иницирующего фактора.
2. Олиго-анурическая стадия, продолжается до 3-4 недель.
3. Стадия восстановления диуреза:
  - ранняя стадия продолжается 5-10 дней, отмечается постепенное увеличение диуреза до 500-2000 мл/сут.
  - стадия полиурии сопровождается увеличением диуреза более 2 л/сут.
4. Стадия выздоровления (восстановление функции почек): продолжительность до 1 года и более.

Ранние клинические признаки ОПП часто минимальны и непродолжительны – почечная колика при постренальной ОПП, эпизод острой сердечной недостаточности, циркуляторный коллапс при преренальной ОПП. Нередко начало заболевания замаскировано внепочечными симптомами (диарея при кишечных инфекциях, местные и инфекционные проявления при множественной травме, системные проявления при лекарственном остром интерстициальном нефрите). Кроме того, многие ранние симптомы ОПП (слабость, анорексия, тошнота) неспецифичны. Поэтому наибольшую ценность для ранней диагностики имеют лабораторные методы: определение уровня креатинина, мочевины, натрия и калия в крови и моче, а также оценка СКФ.

При клинически развернутой ОПП среди признаков выпадения гомеостатической функции почек выделяют острые нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния (КОС), нарастающую азотемию, поражение центральной нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта, острые бактериальные и грибковые инфекции.

Олигурия (диурез менее 500 мл) обнаруживается у большинства больных ОПП в начале забо-

левания. У 3-10% больных развивается анурическая ОПП (диурез менее 50 мл в сутки). К олигурии и особенно анурии могут быстро присоединиться симптомы гипергидратации – вначале внеклеточной (периферические и полостные отеки), затем внутриклеточной (отек легких, острая левожелудочковая недостаточность, отек мозга). В то же время почти у 30% больных развивается неолигурическая ОПП при отсутствии признаков гипергидратации, что обычно связано с гиперкатаболизмом белков.

Гиперволемиа постоянный спутник олигоанурии. При осмотре пациента обращает на себя внимание набухание шейных вен, одышка, ортопноэ, появление периферических отеков, повышение АД, тахикардия, появление влажных хрипов при аускультации легких, рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения и гидроторакса. Гиперволемиа сопровождается повышением центрального венозного давления, тенденцией к снижению гематокрита, концентрации натрия сыворотки крови, осмолярности крови. Развивающийся при тяжелой гипергидратации отек легких проявляется острой дыхательной недостаточностью, рентгенологически характеризуется множественными облаковидными инфильтратами в обоих легких. Респираторный дистресс-синдром, часто ассоциирующийся с тяжелой ОПП, также проявляется острой дыхательной недостаточностью с прогрессирующим ухудшением легочного газообмена и диффузными изменениями в легких (интерстициальный отек, множественные ателектазы) с признаками острой легочной гипертензии и последующим присоединением бактериальной пневмонии. Летальность от респираторного дистресс-синдрома достигает 80-90%.

Гиповолемиа наблюдается в полиурической стадии ОПП, как результат экскреции большого количества гипотоничной мочи в сочетании с ограничением приема жидкости. Клинически гиповолемиа проявляется слабостью, головокружением, обмороками, жаждой, тошнотой, рвотой, запорами, олигурией. При физикальном обследовании отмечается снижение артериального давления, особенно при переходе в вертикальное положение, тахикардия, низкий тургор кожи, западение глазных яблок, спадение шейных вен, низкое центральное венозное давление.

Азотемия – практически очень важный признак ОПП. Выраженность азотемии, как правило, отражает тяжесть ОПП. Для ОПП в отличие от хронической почечной недостаточности характерны быстрые темпы нарастания азотемии. При ежесуточном приросте уровня мочевины крови на

2-4 ммоль/л, а креатинина на 44-88 мкмоль/л говорят о некатаболической форме ОПП. Гиперкатаболическая форма ОПП (при остром сепсисе, ожоговой болезни, множественной травме с краш-синдромом, хирургических операциях на сердце и крупных сосудах) отличается значительно более высокими темпами ежесуточного прироста мочевины (более 4 ммоль/л в сутки) и креатинина крови (более 175 мкмоль/л в сутки), а также более выраженными нарушениями обмена калия и КОС. При неолигурической ОПП высокая азотемия, как правило, появляется при присоединении гиперкатаболизма.

Гиперкалиемиа – увеличение концентрации калия сыворотки крови более 6,0 ммоль/л – обычно выявляется при олигурической и анурической ОПП, особенно при гиперкатаболических формах, когда накопление калия в организме происходит не только за счет снижения его почечной экскреции, но и вследствие его поступления из некротизированных мышц, гемолизированных эритроцитов. Это потенциально опасная ситуация, чреватая развитием фибрилляции желудочков с переходом в некупируемую асистолию. При гиперкалиемии более 6,0 ммоль/л на ЭКГ в большинстве отведений регистрируется положительный узкий, высокий, остроконечный зубец Т, увеличивается интервал QT. Затем (по мере увеличения концентрации калия в крови) удлиняется интервал PQ, снижается амплитуда зубца Р и расширяется комплекс QRS, может снижаться амплитуда зубца R.

Гипокалиемиа – снижение концентрации калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л – обычно возникает в фазу полиурии. Нередко она протекает бессимптомно, особенно у пациентов, соблюдающих постельный режим. Клинически гипокалиемиа проявляется слабостью скелетных мышц (включая дыхательные), судорогами (чаще в икроножных мышцах), снижением тонуса гладких мышц (запоры вплоть до кишечной непроходимости). Примерно в 50% случаев на ЭКГ выявляют нарушения в виде появления волны U уплощения или инверсии зубца Т, депрессии сегмента ST, удлинение интервала QT. Но эти изменения неспецифичны и могут наблюдаться при гипертрофии левого желудочка. Гипокалиемиа вызывает угнетение секреции инсулина, что ведет к гипергликемии у больных, не страдающих сахарным диабетом.

Метаболический ацидоз – снижение уровня бикарбонатов в сыворотке крови до 13 ммоль/л – часто выявляется в фазу олигоанурии. Значительный дефицит бикарбонатов и снижение pH крови характерно для гиперкатаболических форм ОПП.

При этом отмечаются большое шумное дыхание Куссмауля и признаки энцефалополиневропатии, усугубляются нарушения сердечного ритма, вызванные гиперкалиемией. Снижение рН крови менее 7,2 сопровождается уменьшением сердечного выброса. Одновременно развивается резистентность к сосудосуживающему действию катехоламинов. Все это приводит к снижению артериального давления.

Гипонатриемия – снижение концентрации натрия в сыворотке крови мене 135 ммоль/л – может развиваться как в периоде олигоурии, так и в периоде полиурии. В периоде олиго-анурии гипонатриемия обусловлена как правило гиперволемией, тогда как в периоде полиурии – потерей иона с мочой. Клинические проявления гипонатриемии в основном являются результатом увеличения перемещения из внеклеточного во внутриклеточное пространство, что обусловлено связанной с гипонатриемией гипоосмолярностью крови. Клинически гипонатриемия проявляется симптомами энцефалопатии, тенденцией к снижению артериального давления, Риск развития отека головного мозга резко возрастает, когда концентрация натрия в сыворотке крови становится менее 125 ммоль/л, а осмолярность сыворотки ниже 250 мосм/кг.

Гиперфосфатемия диагностируется в тех случаях, когда концентрация фосфора в сыворотке крови натошак превышает 1,45 ммоль/л. Клинически сама гиперфосфатемия не проявляется до тех пор, пока не разовьются наиболее опасные ее осложнения – гипокальциемия и кальцификация тканей. При гипофосфатемии происходит ингибирование а-гидроксилирования 25-гидрокси-холекальциферола в почках. Это ведет к снижению синтеза кальцитриола и уменьшению всасывания кальция в кишечнике. Фосфат может образовывать нерастворимые комплексы с кальцием, в результате происходит кальцификация в тканях и возникает гипокальциемия.

Наиболее частыми причинами гипомagneмии (концентрация магния в сыворотке ниже 1,0 ммоль/л) при ОПП являются внутривенное введение жидкостей, не содержащих магний, диарея, применение диуретиков и аминогликозидов. Клинически гипомagneмия проявляется мышечными подёргиваниями, тремором и мышечной слабостью, обусловленными непосредственным влиянием магния на нервно-мышечную передачу и сокращение мышц, повышением периферического сосудистого сопротивления, тенденцией к повышению артериального давления.

Для ОПП характерно также развитие вторичного иммунодефицита. Снижается фагоцитарная

функция и хемотаксис лейкоцитов, подавляется синтез антител, нарушается клеточный иммунитет (лимфопения). Вторичная инфекция или обострение очагов хронической инфекции развивается практически у всех больных с ОПП и является одной из самых частых причин смерти. Чаще всего встречаются инфекции мочевыводящих путей, пневмония, а также инфекции, связанные с медицинскими имплантатами (уретральный катетер, сосудистые катетеры). Септицемия при ОПП может не сопровождаться повышением температуры тела.

О необратимом течении ОПП следует думать, когда длительность анурии превысила 4 нед. Этот более редкий вариант течения тяжелой ОПП наблюдается при двухстороннем кортикальном некрозе, быстро прогрессирующем гломерулонефрите, тяжелых воспалительных поражениях почечных сосудов (системные васкулиты, злокачественная гипертоническая болезнь). Тяжесть течения можно оценивать в зависимости от длительности периода олиго-анурии и скорости прироста мочевины сыворотки крови (табл. 9).

Таблица 9

**Критерии оценки тяжести течения ОПП**

Степень тяжести	Длительности олиго-анурии сутки	Прирост мочевины сыворотки крови, ммоль/л в сутки
Легкая	<5	<3
Средней тяжести	5-8	3-7
Тяжелая	>8	>7

При использовании этой таблицы необходимо учитывать также соотношение мочевины/креатинин сыворотки крови (табл. 10).

Таблица 10

**Соотношение мочевины/креатинин сыворотки крови при ОПП**

Мочевина/креатинин < 10	Мочевина/креатинин > 10
Голодание	Увеличение поступления белка
Печеночная недостаточность	Гиперкатаболизм при лихорадке, сепсисе, травме, тканевом некрозе, терапии кортикостероидами, тетрациклином
Препараты, снижающие секрецию креатинина (циметидин, триметаприм)	Гиповолемия
Рабдомиолиз	Обструкция мочевыводящих путей

В настоящее время большинство эпизодов ОПП трудно предсказать как по традиционным

клиническим критериям, так и по временным характеристикам. Поэтому внедрение в практику понятия и современной классификации ОПП будет способствовать унификации взглядов на профилактику, диагностику и лечение данного синдрома.

Мы советуем мужчинам старше 45 лет и женщинам старше 50 лет, особенно принимающим мочегонные и противовоспалительные средства, не менее 1 раза в месяц определять водный баланс. Для этого утром после опорожнения кишечника и мочевого пузыря следует определить массу тела при помощи напольных весов. Далее в течение суток учитывать количество выпитой жидкости и объем жидких блюд, а также измерять ко-

личество мочи. Суточный диурез не должен быть меньше 300 мл по сравнению с количеством употребленной жидкости. Если это не так, определение водного баланса следует повторить в течение последующих 3 суток. При нарастании массы тела следует подумать о задержке жидкости в организме, а для выяснения ее причин обратиться к врачу.

#### Рекомендуемая литература

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. Москва. «Гэотар-медиа» 2010: 240с.
2. Смирнов А.В, Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. Клиническая нефрология. 2009; 1: 11-15.
3. Ronko С., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. Contributions to nephrology. 2007: 463 p.