Мальцева Л.А.¹, Новицкая-Усенко Л.В.¹, Никонов В.В.², Канчура Т.В.¹¹Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Синдром острого повреждения почек сепсис-ассоциированного генеза

Резюме. Цель работы — представить обзор данных, касающихся острого повреждения почек сепсис-ассоциированного генеза, основанный на анализе литературных данных, полученных при библиографическом поиске в PubMed, «Клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению», у отдельных зарубежных и отечественных авторов, на основе многолетнего личного опыта. Приведена концепция стадийного протекания острого повреждения почек (ОПП), которая создает возможность потенциальной преодолимости и обратимости его ранних стадий, в связи с чем большое значение приобретает диагностика для начала своевременного лечения ОПП. Проблема рассмотрена в ключе появления новых данных о диагностике, факторах риска развития, патогенезе ОПП сепсис-ассоциированного генеза; терминологически очерчена его клиническая форма: парадигма смещается от ишемии и вазоконстрикции к гиперемии и вазодилатации, от острого канальцевого некроза к острому канальцевому апоптозу. Сепсис способствует развитию ОПП: при сепсисе ОПП встречается у 19 % пациентов, при септическом шоке — у 45 %, летальность при ОПП у септических пациентов составляет 73 %, у несептических — 45 %. Для эффективной диагностики функционального состояния почек и проведения нефропротективной терапии применяются стратификационные шкалы оценки тяжести острого повреждения почек, основанные на определении креатинина плазмы крови и объема отделяемой мочи: RIFLE, AKIN, KDIGO; наиболее современной и совершенной считается шкала KDIGO. Установлено, что креатинин плазмы крови не является ранним биомаркером ОПП, что свидетельствует о целесообразности использования других интегральных показателей. Биомаркеры ОПП — это вещества, которые либо участвуют в патологическом процессе, либо являются его свидетелями, осуществляя диагностику ОПП еще до повышения уровня креатинина плазмы крови. Дана характеристика структуры, роли функций таких биомаркеров, как NGAL, Cistatin C, IL-18, KIM-1. Интенсивная терапия ОПП сепсис-ассоциированного генеза включает стандартную терапию, соответствующую Surviving Sepsis Campaign 2016 и клиническим практическим рекомендациям KDIGO. Большое внимание уделено заместительной почечной терапии (ЗПТ): показаниям к ее началу, факторам, влияющим на начало ЗПТ, срокам начала, путям оптимизации, срокам прекращения ЗПТ, рекомендациям по дозе ЗПТ, дозе заместительной почечной терапии именно при сепсис-ассоциированной ОПП, выбору метода, преимуществам и недостаткам постоянной ЗПТ и интермиттирующего гемодиализа, медикаментозному сопровождению постоянной ЗПТ.

Ключевые слова: сепсис; острое повреждение почек; биомаркеры; обзор

Модернизация мышления врача сегодня не менее важна, чем модернизация оборудования и фармацевтического сектора.

А.П. Зильбер

Острое повреждение почек (ОПП) (acute kidney injury, AKI) — это относительно новое понятие, которое появилось в 2004 г. и введено в широкую клиническую практику с 2012 г. [1, 2].

На сегодняшний день ОПП трактуется как синдром стадийного нарастающего поражения почек, от минимальных изменений почечных функций до их полной утраты, которое развивается вследствие быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к накоплению азотистых, включая мочевину и креатинин, и незотистых продуктов метаболизма с нарушением уровня электролитов, кислотно-основного состо-

яния (КОС), объема жидкости, которые экскретируются почками.

В настоящее время ОПП является одной из глобальных проблем неотложной медицины ввиду высокой летальности, развития хронической болезни почек (ХБП) и других неблагоприятных клинических последствий в непосредственном и отдаленном периодах [3–5].

По данным многоцентрового исследования AKI-EPI, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОПП развивается у 57,7 % пациентов с госпитальной летальностью 26,9 %, с формированием ХБП у 47,7 % пациентов, в то время как при отсутствии ОПП летальность составляет 7,2 %, а ХБП — 14,8 % [6].

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, ОПП сепсис-ассоциированного генеза характеризуется большей тяжестью и более высокой летальностью: ОПП при сепсисе отмечено у 19 % пациентов, при септическом шоке — у 45 %, летальность составляет 73 % при 45 % у несептических пациентов [8–12]. По данным S.M. Bagshaw et al. (2017), внутригоспитальная смертность при ОПП сепсис-ассоциированного генеза составила 70,2 %, при неспецифическом ОПП — 51,8 % [13].

Следует отметить также отдельные проблемы диагностики и лечения, которые включают следующее:

- 12 % пациентов имели задержку в диагностике, особенно если ОПП развивалась после поступления в стационар;
- 29 % пациентов имели недостаточную оценку факторов риска;
- у 60 % пациентов ОПП диагностировали только на третьей стадии;
- у 13 % не были распознаны осложнения ОПП, а у 22 % из них осложнения лечились неправильно;
- эксперты оценили лечение ОПП как правильное и эффективное только в 50 % случаев.

К факторам риска развития ОПП относят: предшествующие заболевания (пожилой возраст, женский пол, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность (ХПН), хронические заболевания сердца, легких, печени, злокачественные заболевания, анемию), острые состояния (сепсис, гипотензия, дегидратация, гиповолемия, ожоги, травма, трансплантация органов, крупные некардиальные операции, операции на сердце, особенно в условиях искусственного кровообращения), нефротоксические вещества. От 8 до 22 % пациентов, переживших ОПП, через год входят в ХБП терминальной стадии и нуждаются в программном гемодиализе [7, 12].

Патогенез ОПП сепсис-ассоциированного генеза включает:

- гемодинамические повреждения (снижение фильтрационного и перфузионного давления, снижение почечного сосудистого сопротивления, развитие ишемии/реперфузии, активацию РААС, некрозы, микротромбозы, нарушения уродинамики, канальцевую обструкцию, снижение полярности мембран, отек);
- воспаление (сепсис, преренальные повреждения: гипотония, оксидативный стресс, эндотелиальная дис-

функция, NO; повреждение почечных клеток, апоптоз);

— сепсис (токсические повреждения бактериальными токсинами, цитокининдуцированные повреждения, дисрегуляция сосудистого тонуса в афферентных и эфферентных артериолах, дилатация эфферентных артериол, активация TGF β , микроциркуляторная дисфункция, апоптоз, эндотелиальные повреждения, адгезия лейкоцитов, некроз).

Медиаторы воспаления, молекулы DAMP/PAMP, воздействуя через Toll-, NOD-, RIGI4-подобные рецепторы, повреждают клетки почечных канальцев, инициируя эндотелиальную дисфункцию, развивается апоптоз, некроз клетки, что, в конечном итоге, приводит к канальцевому повреждению и обструкции.

Сепсис-ассоциированное острое повреждение почек — это уникальная гипердинамическая форма. Парадигма перемещается от ишемии и вазоконстрикции к гиперемии и вазодилатации, от острого канальцевого некроза к острому канальцевому апоптозу.

Диагностические критерии острого повреждения почек

Эффективная диагностика функционального состояния почек и проведение нефропротективной терапии невозможны без предварительной комплексной оценки их состояния.

Весомый вклад в разработку диагностических критериев, классификацию ОПП, патогенез и терапию внесли такие авторитетные международные организации по изучению острых почечных повреждений, как AKIN (Acute Kidney Injury Network), по улучшению глобальных исходов лечения почек — KDIGO (Kidney Dialise: Improving Global Outcomes). Заслуживает внимания разработанная группой экспертов-нефрологов система для диагностики и классификации острых нарушений функций почек RIFLE, в которой три первых критерия позволяют оценить степень тяжести ОПП (Risk — риск, Injury — повреждение, Failure — недостаточность), а два последних — исход заболевания (Loss — утрата функции почек, ESRD (end stage renal disease) — терминальная стадия почечной болезни) (рис. 1).

В настоящее время существуют три стратификационные шкалы оценки тяжести острого повреждения почек, основанные на определении креатинина в плазме крови и объема отделяемой мочи: RIFLE (2002–2004), AKIN (2007), KDIGO (2012). Наиболее современной и совершенной считается классификация KDIGO, в которой выделяют три стадии острого повреждения почек [14]:

- 1-я стадия: креатинин плазмы более 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1,5–1,9 раза больше по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток; диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение более 6 часов;
- 2-я стадия: повышение креатинина плазмы более 2,0–2,9 раза по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток; диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов;

— 3-я стадия: повышение креатинина плазмы по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток или креатинин плазмы ≥ 4 мг/дл (354 мкмоль/л); в случаях быстрого нарастания более 0,5 мг/дл (44 ммоль/л) или заместительной почечной терапии (ЗПТ) у лиц менее 18 лет снижение скорости клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин/1,73 м²; диурез менее 0,3 мл/кг/час в течение ≥ 12 часов.

Классификация KDIGO приводит к следующим выводам:

— необходимо сравнивать уровень креатинина плазмы и расчетную скорость клубочковой фильтрации с базальными, определяемыми до госпитализации, например: пожилой мужчина, 65 лет, с ХПН, уровень креатинина равен 0,07 ммоль/л, если креатинин увеличится на 0,03 ммоль/л, то уровень креатинина достигнет 0,1 ммоль/л — норма, но этого достаточно, чтобы поставить диагноз «первая стадия ОПП»;

— первая стадия острого повреждения почек — это минимальное повышение уровня креатинина плазмы по отношению к базальному, составляющему 0,3 мг/дл, или 26,4 мкмоль/л, или 0,026–0,03 ммоль/л;

— время 48 часов — это срок, отпущенный, чтобы установить, что уровень креатинина плазмы возрос и можно диагностировать первую стадию;

— креатинин плазмы не является ранним биомаркером острого повреждения почек (Cunningham P.N. et al., 2002).

Вышеприведенное свидетельствует о том, что концепция стадийного протекания ОПП создает возможность потенциальной преодолимости и обратимости его ранних стадий, в связи с чем большое значение

для начала своевременного лечения приобретает диагностика. Это делает целесообразным использование при ОПП других интегральных показателей (биомаркеров).

Биомаркеры острого повреждения почек — это вещества, которые либо участвуют в патологическом процессе, либо являются его свидетелями, осуществляя диагностику острого повреждения почек еще до повышения уровня креатинина.

В настоящее время круг биомаркеров ОПП уже достаточно хорошо очерчен, отдельного внимания заслуживают NGAL, Cystatin C, KIM-1, IL-18 и т.д. [15].

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinosa associated lipocalin, NGAL) — острофазный белок с молекулярной массой 25 ДА — наиболее современный и совершенный биомаркер диагностики ОПП. Это утерокалин, онкоген 24p3 — гликопротеин, который впервые был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека. При развитии ОПП он фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубчатках, демонстрируя высокую чувствительность в моделях ишемического и нефротоксического повреждения.

У человека в ответ на повреждение ренальных канальцев в течение 2 часов уровень NGAL резко увеличивается:

— в плазме крови (s-NGAL) — в 7–16 раз;

— в моче (u-NGAL) — в 25–1000 раз [16].

Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [17–19].

Рисунок 1. Классификация RIFLE для ОПП (Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al., 2017)

Примечания: SCr — креатинин мочи; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОМ — объем мочи.

Цистатин С (Cistatin C) — это белок семейства цистатинов с молекулярной массой 13260 ДА, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он необходим для регуляции физиологических процессов путем ингибирования активности протеиназ, которые являются мишенью для его воздействия. Установлено, что цистатин С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь, полностью фильтруется в клубочках, метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретируется. Таким образом, сывороточные уровни цистатина С (s-serum) обусловлены постоянной скоростью его синтеза и постоянной скоростью его выведения, которая зависит преимущественно от ренальных функций и наличия ренальной патологии, ухудшающей ренальные функции. Многократно доказано, что цистатин С — более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в так называемой слепой зоне креатинина в диапазоне от 90 до 60 мл/кг/1,73 м², в котором отсутствует пропорциональность между креатинином плазмы и истинными значениями СКФ [20].

Молекула поражения почек 1 (Kidney injury molecule 1, KIM-1) — это трансмембранный гликопротеин 1-го типа из суперсемейства иммуноглобулинов, который в норме присутствует в почечной ткани в минимальных количествах. В результате ишемического или нефротоксического ОПП происходит его значительное увеличение в клетках проксимальных почечных канальцев. KIM-1 является ранним неинвазивным биомаркером для ОПП, действует как фосфатидилсериновый рецептор, связывающий апоптотические тельца. KIM-1 связывается с альфа-субъединицей гетеротримерного белка G-12, тем самым опосредуя фагоцитоз апоптотических телец [21].

Интерлейкин 18 (IL-18) — провоспалительный цитокин, продуцируемый в проксимальных канальцах. Повышение его концентрации в моче опережает повышение концентрации креатинина плазмы крови на 48–72 часа [22, 23].

«Преคลินิกское заболевание почек» и «субклиническое ОПП» — это новые термины, сформулированные С.А. Peralta et al. [24], J.I. Martensson et al. [17]. Они появились, когда было обнаружено, что у лиц с нормальным уровнем креатинина цистатин С выявляет пациентов с высоким риском развития ХБП и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений, а NGAL выявляет высокий риск скорого развития ОПП [24]. Это открыло новые возможности для ранней диагностики ренальной патологии и превентивной терапии.

Поиск оптимального биомаркера ОПП продолжается до сих пор. Для клинициста биомаркер должен быть неинвазивным, обнаруживаемым на ранних стадиях заболеваний, прогностически эффективным, специфичным для типа ткани и иметь тесное патофизиологическое отношение к болезни.

Интенсивная терапия

Интенсивная терапия ОПП включает стандартную терапию, соответствующую Surviving Sepsis Campaign 2016 и клиническим практическим рекомендациям KDIGO [14, 25, 26].

Показания к началу заместительной почечной терапии:

- азотемия (уровень мочевины в плазме крови ≥ 36 ммоль/л);
- уремические осложнения (энцефалопатия, перикардит, нейро-, миопатия);
- гиперкалиемия ($\geq 6,5$ ммоль/л и/или изменения на ЭКГ);
- гипермагниемия (≥ 4 ммоль/л и/или анурия, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов);
- ацидоз ($\text{pH} \leq 7,15$ вместе с гиперкалиемией, олигоанурией при оценке тяжести состояния);
- олигоанурия (диурез < 200 мл/12 часов или анурия);
- перегрузка жидкостью (резистентные отеки легких, мозга);
- тяжелое или быстрое прогрессирование ОПП (третья стадия ОПП) (KDIGO).

Факторы, влияющие на начало заместительной почечной терапии:

- **пациент-специфичные** (почечная функция, резерв; сопутствующие заболевания; основное заболевание: тяжесть и динамика; ОПП: тяжесть и динамика);
- **связанные с врачом** (цели терапии; относительные показания; локальный протокол; алгоритм действий);
- **организационные** (страна/лечебное учреждение, тип ОРИТ, наличие аппаратов и подготовленность персонала; финансирование).

Пути оптимизации заместительной почечной терапии:

- критерии начала ЗПТ;
- выбор метода, дозы и режима ЗПТ: гемофильтрация, гемодиализ, гемодиализация, пре- или постдиализ; мембрана гемодиализатора, замещающий раствор;
- выбор объема ультрафильтрации и режима антикоагуляции, выбор сосудистого доступа;
- критерии окончания ЗПТ.

Сроки начала заместительной почечной терапии:

- ЗПТ должна быть назначена немедленно, как только выявлены опасные для жизни нарушения ВЭБ и КОС;

— решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но и в большей мере на основании оценки всестороннего анализа клинической ситуации в целом;

— возможно, необходимо более раннее начало ЗПТ у больных с ОПП, уже на 1–2-й стадиях;

— затягивание с принятием решения у критических пациентов может сопровождаться увеличением летальности.

Сроки прекращения заместительной почечной терапии:

- ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, а функции почек восстановлены до уровня, который соответствует потребностям организма, или

когда ЗПТ более не согласуется с требованиями интенсивной терапии;

- не рекомендуется использовать стимуляцию диуреза для ускорения восстановления функции почек или уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ;

- ряд исследователей показали, что наиболее успешным фактом прекращения ЗПТ является темп диуреза более 400 мл/сутки, что является обоснованным пороговым значением, приводящим к правильному решению у 79 % пациентов;

- прекращение ЗПТ возможно, если измеренный клиренс креатинина более 20 мл/мин, и остается на усмотрение врачей, если он колеблется от 12 до 20 мл/мин.

Рекомендации по заместительной почечной терапии:

- расчет дозы необходим перед каждым сеансом ЗПТ; необходимы частые определения достигнутой дозы (1В);

- при проведении ЗПТ индивидуально подбираются параметры, необходимые для коррекции ВЭБ, КОС;

- при ЗПТ необходимая доза по объему эффлюента составляет 20–25 мл/кг/час (1А); обычно увеличение предписанной дозы до 25–30 мл/кг/час требует проведения манипуляций и лабораторных исследований;

- при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП рекомендуется обеспечивать Kt/V 3,9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов (1А).

Доза заместительной почечной терапии при ОПП сепсис-ассоциированного генеза:

- нет достоверных отличий в летальности на 28-е и 90-е сутки исследования;

- не было достоверного влияния на гемодинамику и отличий в восстановлении почечной функции;

- при высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжелым сепсисом и ОПП применение гемофильтров нецелесообразно.

Выбор метода заместительной почечной терапии:

а) Постоянная заместительная почечная терапия.

Преимущества: отсутствие необходимости в инфузионной подготовке, постоянный контроль ВЭБ и КОС, лучшая гемодинамическая переносимость, возможность адекватной нутриционной поддержки, меньшее влияние на внутричерепное давление.

Недостатки: иммобилизация пациента, более высокий риск кровотечений или тромбоза контуров, процедура часто прерывается проблемами с фильтром, лечебными и диагностическими процедурами, высокая стоимость лечения.

б) Интермиттирующий гемодиализ.

Преимущества: больше времени для диагностических и лечебных процедур, меньший риск кровотечений, лучше корректируется гиперкалиемия, лучше элиминируются диализируемые токсины, менее трудоемкая процедура, возможность приготовления растворов on-line, меньшая стоимость.

Недостатки: необходимость инфузионной подготовки, необходимость в наличии «диализного» персонала, периодический контроль ВЭБ и КОС, возмож-

на гипотония, особенно при значительном объеме ультрафильтрата, нутритивная поддержка может быть неадекватной, нельзя применять при внутричерепной гипертензии [27, 28].

Медикаментозное сопровождение постоянной заместительной почечной терапии:

- нет необходимости в коррекции дозы антибактериальной и антимикотической терапии;

- гипергидратация сопровождается снижением выживаемости;

- выбор между цитратом и гепарином: при цитратной антикоагуляции меньше эпизодов кровотечений и гепарин-индуцированных тромбоцитопений, время эксплуатации гемофильтра на 16 часов больше, большее число случаев гипокальциемии, метаболический алкалоз возникает в обеих группах, нет улучшения выживаемости в группах сравнения [14, 29].

Таким образом, при выборе метода заместительной почечной терапии предпочтение отдается постоянной ЗПТ на основании не только показателей креатинина, объема отделяемой мочи, но и динамики других лабораторных показателей, анализа клинической ситуации в целом.

Она должна начинаться немедленно при выявлении опасных для жизни нарушений водного и электролитного баланса, КОС.

На сегодняшний день тяжелый сепсис продолжает оставаться глобальной проблемой ввиду высокой летальности и других неблагоприятных осложнений, среди причин которых существенное место занимает острое повреждение почек, являющееся независимым предиктором неблагоприятных исходов.

Многочисленными исследованиями международных сообществ нефрологов и других специалистов показано, что относительно незначительные повреждения почечных функций могут иметь серьезные клинические последствия.

Сформулированная концепция стадийного протекания острого почечного повреждения с изменением терминологии с «ОПН» на «ОПП» показала возможность потенциальной преодолемости и обратимости ранних стадий ОПП.

Использование разработанных новых диагностических критериев ОПП и новых обоснованных рекомендаций по его раннему лечению дает сегодня практическому врачу действенный инструмент для повышения качества лечения и улучшения конечных клинических результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Kellum J.A., Lameire N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. *Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit. Care. 2013. № 17. P. 204-2013.*
2. Полунин Ю.С., Соколов Д.В. *Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 15(5). С. 54-64.*

3. Coca S.G., Singanamala S., Chirag R. Parikh Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar. № 81(5). P. 442-448.
4. Hazel Z., Wald R., Bargman J.M. et al. Nephrologists follow-up improves all-cause mortality of severe acute Kidney injury survivors. *Kidney International.* 2013. № 83(5). P. 901-908.
5. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020. № 5.
6. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute Kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine.* 2015. № 41(8). P. 1411-1423.
7. Вельков В.В. Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значение биомаркеров. *Мед. алфавит. Современная лаборатория.* 2019. Т. 1. № 4. С. 65.
8. Cole L., Bellomo R., Silvester W. et al. A prospective, multi-center study of the epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure in a «closed» ICU system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 191.
9. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006 Feb. № 34(2). P. 344-53.
10. Poukkanen M., Vaara S.T., Pettilä V. et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Aug. № 57(7). P. 863-72.
11. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 31. № 43(6). P. 816-828.
12. Bagshaw S.M., Uchino S., Bellomo R. et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephro.* 2007 May. № 2(3). P. 431-439.
13. Zhi D.Y., Lin J., Zhuang H.Z. et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes. *J. Invest. Surg.* 2019 Dec. № 32(8). P. 689-696.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению. *Нефрология и диализ.* 2012. Т. 14. № 2. С. 86-94.
15. Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal in pediatrics. *Nephrology.* 2019. № 23(4). P. 112-118.
16. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. № 54(6). P. 1012-1024.
17. Martensson J.I., Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014. 37(4). P. 304-310.
18. Zhang A., Cai Y., Peng-Fei Wang et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016 Feb 16. № 20. P. 41.
19. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. of Critical Care.* 2016 June. Vol. 33. P. 213-223.
20. Leem A.Y. et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Med. J.* 2017 May. № 58(3). P. 604-612.
21. Wang K., Xie S., Xiao K. et al. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed. Res. Int.* 2018. № 24. P. 6937-6947.
22. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J. Nephrol.* 2015. № 28. P. 7-16.
23. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ot K.M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Mar. № 219(3). P. 554-572.
24. Peralta C.A., Weekley C.C., Li Y., Shlipak M.G. Occult chronic kidney disease among persons with hypertension in the United States: data from the National Health and Nutrition Surveys 1988–1994 and 1999–2002. *J. Hypertens.* 2013 Jun. № 31(6). P. 1196-202.
25. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care.* 2004. № 8(4). P. 204-212.
26. Rhodes A., Evans I.E., Alhazzani W., Levy M.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine.* 2017. № 45(3). P. 304-377.
27. Багин В.А. Острое повреждение почек при сепсисе: эпидемиология, факторы риска и показания к заместительной терапии. Автор. дисс. к.м.н. Екатеринбург, 2011.
28. Форни Л.Дж., Ричи З., Ронко К. Экстракорпоральная почечно-заместительная терапия в лечении сепсиса: текущее положение дел. Семинары по нефрологии. 2015. Т. 35. № 1. С. 55-63.
29. Андрусов А.М., Ватазин А.В., Гуревич К.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. М., 2014. 27 с.

Получено/Received 13.03.2021

Рецензировано/Revised 27.03.2021

Принято в печать/Accepted 01.04.2021 ■

L.A. Maltseva¹, L.V. Novytska-Usenko¹, V.V. Nykonov², T.V. Kanchura¹
¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Sepsis-associated acute kidney injury

Abstract. Acute kidney injury (AKI) is a condition that develops as a result of a rapid decrease in the glomerular filtration rate, which leads to the accumulation of nitrogenous, including urea and creatinine, and non-nitrogenous metabolic products with electrolytic disorders, impairment of the acid-base balance, and the volume of fluid excreted by the kidneys. Objective: to provide a review of

the literature concerning sepsis-associated acute kidney injury. We presented the problems of diagnosis, risk factors, the pathogenesis of sepsis-associated acute kidney injury, as well as to outline terminologically the clinical form of sepsis-associated acute kidney injury: the paradigm shifts from ischemia and vasoconstriction to hyperemia and vasodilation, from acute tubular necrosis to acute

tubular apoptosis. Sepsis contributes significantly to the development of AKI: in sepsis, it occurs in 19 % of patients; nevertheless, it is much more frequent in septic shock (45 % of cases), the mortality of individuals with AKI is especially high in non-septic and septic conditions (45 and 73 %, respectively). To effectively diagnose the functional state of the kidneys and conduct nephroprotective therapy, stratification scales for assessing the severity of acute kidney damage are applied, which are based on the determination of plasma creatinine level and urine output: RIFLE (risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage renal failure), AKIN (Acute Kidney Injury Network), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes); the experts considered KDIGO scale more modern and perfect. It has been found that plasma creatinine is not an early biomarker of AKI that indicates the advisability of using other integral indicators. AKI biomarkers are substances that either participate in the pathological process or witness it al-

lowing diagnose AKI even before an increase in plasma creatinine level. The characteristics of the structure, role of functions of such biomarkers as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, interleukin-18, kidney injury molecule-1 and others are given. Intensive care for sepsis-associated acute kidney injury includes the standard therapy corresponding to 2016 Surviving Sepsis Campaign and KDIGO guidelines. Also, the paper focuses on renal replacement therapy (RRT): renal and extrarenal indications for the initiation, factors affecting the initiation of RRT, the timing of initiation, ways of optimization, the timing of RRT discontinuation, recommendations for the dose of RRT, the dose of renal replacement therapy in sepsis-associated AKI, choice of method, advantages and disadvantages of continuous RRT and intermittent hemodialysis, medication support for continuous therapy, the role of hemodialysis machine in the intensive care unit.

Keywords: sepsis; acute kidney injury; biomarkers; review

Мальцева Л.О.¹, Новицька-Усенко Л.В.¹, Ніконов В.В.², Канчура Т.В.¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Синдром гострого пошкодження нирок сепсис-асоційованого генезу

Резюме. Мета дослідження — надати огляд даних, які стосуються гострого пошкодження нирок сепсис-асоційованого генезу, що ґрунтується на аналізі літературних даних, отриманих при бібліографічному пошуку в PubMed, «Клінічних практичних рекомендаціях KDIGO щодо гострого ниркового пошкодження», в окремих зарубіжних і вітчизняних авторів, на основі багаторічного особистого досвіду. Наведено концепцію стадійного перебігу гострого пошкодження нирок (ГПН), що надає можливість потенційного подолання і зворотного розвитку його ранніх стадій, у зв'язку з цим важливого значення набуває рання діагностика для початку раннього лікування ГПН. Проблема розглянута зважаючи на появу нових даних щодо діагностики, факторів ризику розвитку, патогенезу ГПН сепсис-асоційованого генезу; термінологічно окреслена його клінічна форма: парадигма зміщується від ішемії та вазоконстрикції до гіперемії та вазодилатації, від гострого канальцевого некрозу до гострого канальцевого апоптозу. Сепсис сприяє розвитку ГПН: при сепсисі ГПН зустрічається у 19 % пацієнтів, при септичному шоці — у 45 %, летальність при ГПН у септичних пацієнтів становить 73 %, у несептичних — 45 %. Для ефективної діагностики функціонального стану нирок і проведення нефропротекторної терапії застосовуються стратифікаційні шкали оцінки тяжкості

гострого пошкодження нирок, засновані на визначенні креатиніну плазми крові та обсягу відокремлюваної сечі: RIFLE, AKIN, KDIGO; найбільш сучасною та досконалою вважається шкала KDIGO. Встановлено, що креатинін плазми крові не є раннім біомаркером ГПН, що свідчить про доцільність використання інших інтегральних показників. Біомаркери ГПН — це речовини, які або беруть участь у патологічному процесі, або є його свідками, виконуючи діагностику ГПН ще до підвищення рівня креатиніну плазми крові. Надана характеристика структури, ролі функцій таких біомаркерів, як NGAL, Cystatin C, IL-18, KIM-1. Інтенсивна терапія ГПН сепсис-асоційованого генезу включає стандартну терапію згідно з Surviving Sepsis Campaign 2016 і клінічними практичними рекомендаціями KDIGO. Велику увагу приділено замісній нирковій терапії (ЗНТ): показанням до початку, факторам, що впливають на початок ЗНТ, термінам початку, шляхам оптимізації, термінам припинення ЗНТ, рекомендаціям щодо дози ЗНТ, дозі замісної ниркової терапії саме при сепсис-асоційованому ГПН; вибору методу, перевагам і недолікам постійної ЗНТ та інтермітуючого гемодіалізу; медикаментозному супроводу постійної ЗНТ.

Ключові слова: сепсис; гостре пошкодження нирок; біомаркери; огляд