http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ КАК ОБЩЕМИРОВАЯ ПРОБЛЕМА*

М. ОСТЕРМАНН

Королевский колледж Лондона, Больница Гая и Св. Томаса, Отделение реанимации, Лондон, Великобритания

Лекция посвящена проблеме острого повреждения почек (ОПП) у пациентов в критическом состоянии. На сегодняшний день клиническое определение ОПП базируется на оценке повышения уровня сывороточного креатинина, однако этот метод обладает рядом существенных недостатков. Возможно, использование биомаркеров для раннего обнаружения повреждения позволит улучшить результаты диагностики. До сих пор конкретная лекарственная терапия ОПП не разработана. В настоящее время терапевтическая тактика базируется на оценке риска его развития у пациента, оптимизации гемодинамики, ревизии лекарственной терапии с целью исключения нефротоксичных препаратов и использовании заместительной почечной терапии (ЗПТ). Несмотря на продолжительность изучения данной проблемы и наличие огромного числа исследований, остается множество неясных вопросов, связанных, например, с определением тактики инфузионной терапии, использованием вазопрессорной поддержки у пациентов, временем начала и выбором режима ЗПТ, целесообразностью сочетания нескольких технологий экстракорпоральной гемокоррекции. Важно определиться с тем, как с помощью терапии улучшить и краткосрочный прогноз, и отдаленные последствия почечной дисфункции.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, острое повреждение почек, острая дисфункция почек, почечная недостаточность

Для цитирования: Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 83-95. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95

ACUTE KIDNEY INJURY DURING CRITICAL ILLNESS – A GLOBAL CHALLENGE

M. OSTERMANN

King's College London, Guy's & St Thomas' Hospital, Department of Critical Care, London, UK

The report is devoted to the problem of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. Currently, the clinical definition of AKI is based on the assessment of increasing serum creatinine, but this method has a number of significant drawbacks. Perhaps the use of biomarkers for early detection of renal injury will improve diagnostic results. Up to date, no specific drug therapy for AKI has no available. The therapeutic tactics are based on the assessment of the risk of development AKI in critically ill patient, hemodynamic optimization, revision of drug therapy to exclude nephrotoxic drugs and the use of renal replacement therapy (RRT). Despite the numerous studies and the presence of multiple researches of AKI, there are many unclear issues related, for example, how to choose tactics of infusion therapy, the use of vasopressor support in patients with AKI, the time of the beginning and the choice of the mode of RRT, the feasibility of combining several technologies of extracorporeal hemocorrection. It is important to define how to improve the short-term prognosis and the long-term consequences of renal dysfunction.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, acute renal dysfunction, renal failure

For citations: Ostermann M. Acute kidney injury during critical illness – a global challenge. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation,* 2019, Vol. 16, no. 2, P. 83-95. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95

Острое повреждение почек (ОПП) – нередкое осложнение у пациентов в критическом состоянии. Оно является мультифакториальным, однако наиболее частыми причинами являются сепсис, гиповолемия, гемодинамическая нестабильность и воздействие нефротоксичных препаратов. Появляется все больше новых данных, указывающих на ассоциацию ОПП с тяжелыми осложнениями, возникающими как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах после выписки из стационара. Они увеличивают медицинские траты и риск летального исхода [9, 10, 14, 20, 24, 30, 34, 42, 43]. У пациентов, перенесших ОПП, осложнения, несмотря на восстановление функции почек, регистрируются часто [34, 44, 45].

Диагностика ОПП. Дефиниция ОПП претерпела ряд изменений: от классификации RIFLE 2004 г. (**R**isk – риск, **I**njury – повреждение, **F**ailure – недостаточность, **L**oss – потеря функции, **E**nd stage – терминальная стадия или ХБП) до классификации AKIN (**A**cute **K**idney **I**njury **N**etwork – «Группа по изучению острого повреждения почек») 2007 г.

В 2012 г. была принята действующая по настоящее время классификация KDIGO (**K**idney **D**isease **I**mproving **G**lobal **O**utcomes – «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек») [17]. Таким образом, согласно KDIGO, ОПП определяется при повышении уровня сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или более в течение 48 ч или его повышении как минимум в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней. Стадии ОПП определяются по максимальному изменению как уровня сывороточного креатинина, так и темпа диуреза.

В любом случае необходимо помнить, что сывороточный креатинин и диурез являются маркерами лишь выделительной функции почек и не дают никакой информации о состоянии других ее функций – метаболической, эндокринной или иммунной. Более того, так как они не являются сугубо «почечными» функциями, их оценка имеет ряд ограничений (табл. 1). В конечном итоге все базирующиеся на креатинине определения ОПП требуют

* Перевод выполнен Дмитрием Васильевичем Соколовым – научным сотрудником Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Таблица 1. **Потенциальные ошибки при диагностике ОПП, основанной на определении уровня креатинина и темпа диуреза**

Клинические условия	Ошибки диагностики
Препараты, изменяющие тубулярную секрецию креатинина (такие как циметидин, триметоприм)	Ошибочная диагностика ОПП (повышение уровня сывороточного креатинина без нарушения функции почек)
Снижение выработки креатинина (при снижении мышечной массы, заболеваниях печени, сепсисе)	Поздняя или отсутствие диагностики ОПП
Употребление веществ, способствующих росту выработки креатинина без изменения функции почек (так, например, употребление креатина, мясных продуктов)	Ошибочная диагностика ОПП
Ожирение	Ошибочное определение ОПП при пересчете диуреза на фактическую массу тела
Физиологическое повышение СКФ (например, во время беременности)	Может отодвигать рост уровня сывороточного креатинина и диагностику ОПП
Ошибки в лабораторном определении уровня креатинина (при наличии в сыворотке 5-флуороцитозина, цефокситина, высокого уровня билирубина)	Ошибочная диагностика ОПП/ отсроченная диагностика ОПП
Гиперволемия	Отсроченная диагностика ОПП (разведение концентрации креатинина в сыворотке)
Поступление креатинина извне при использовании его в качестве буфера в различных препаратах (дексаметазон, азасетрон)	Псевдо-ОПП
Олигурия на фоне острого временного выброса антидиуретического гормона (в раннем послеоперационном периоде, при тошноте, болевом синдроме)	Ошибочная диагностика ОПП

наличия референсных значений или документации, которая бы указывала на уровень сывороточного креатинина до эпизода острой дисфункции почек, а это не всегда является возможным. Поэтому необходимо иметь маркеры, которые позволяли бы диагностировать ОПП как можно раньше и точнее. В идеале почечная функция должна мониторироваться в режиме реального времени. В этом случае, согласно данным такого динамического мониторинга, терапия может быть изменена, что позволило бы предотвратить ОПП.

Эпидемиология. Согласно отчетности за последние 20 лет, встречаемость ОПП повысилась. Это связано как с изменениями популяции пациентов (старение/коморбидная патология), развитием медицины (более частое использование потенциально нефротоксичных лекарственных средств, контрастных препаратов, увеличение количества сложных хирургических вмешательств), так и самим повышением распознавания острой дисфункции почек. ОПП особенно часто встречается у пациентов в критическом состоянии и определяется более чем у 50% пациентов реанимационного профиля. Четверть из них нуждается в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [14]. Госпитальная смертность повышается в той же прогрессии, что и тяжесть почечного повреждения и ассоциированной с ним мультиорганной дисфункции.

Анализ Российского регистра ЗПТ 2008–2012 гг. показывает, что основной причиной ОПП являлись осложнения от использования нефротоксичных препаратов, сепсис, различные виды шока, острый интерстициальный нефрит и синдром позиционного сдавления [4]. Около 10–20% пациентов уже имели различные стадии хронической болезни почек (ХБП). Согласно отчетам лечебных учреждений, основная часть пациентов с ОПП получала интермиттирующий гемодиализ (ИГД), при этом смертность составляла 27,3%.

Патофизиология. Почки являются наиболее васкуляризированным органом в теле человека. В норме они получают около 20–25% всего сердечного выброса (эквивалентно потоку крови 1–1,2 л/мин). Ветви почечных артерий оканчиваются гломерулярными афферентными артериолами и потом формируют капиллярный клубочек, в котором происходит фильтрация. Кровь течет через эфферентные артериолы в плотную капиллярную сеть, состоящую из перитубулярных сосудов, идущих вдоль канальцев. Она доставляет кислород и необходимые вещества, возвращая в кровоток реабсорбированные электролиты и воду.

В большинстве случаев природа ОПП многофакторная. При попытке выявить причину повреждения зачастую определяются микроциркуляторная и эндотелиальная дисфункция, наличие внутрисосудистых микротромбов, воспалительная реакция, повреждение тубулярных клеток, тубулярная обструкция и венозный застой [28] (табл. 2). В целом ОПП рассматривается как воспалительный процесс с вовлечением других органов и систем.

Терапия. Терапия ОПП заключается в поддержке функции почек. До сих пор нет препарата для прямого лечения острой ренальной дисфункции, поэтому в настоящее время терапевтическая тактика основана на ликвидации причин ОПП: оптимизации гемодинамики, коррекции гиповолемии и предупреждении других нефротоксичных воздействий [17]. Наиболее частым фактором риска ОПП является нестабильность системной гемодинамики [22, 38, 43]. В больших ретроспективных исследованиях более чем на 30 000 пациентов общехирургического профиля было показано, что гипотензия в ходе хирургического вмешательства (определенная как уровень среднего артериального давления (САД) < 55 мм рт. ст.) ассоциировалась с повышенным риском развития ОПП в раннем послеоперационном периоде [43]. Риск повышался по мере увеличения длительности эпизода гипотензии. Значимыми были даже эпизоды

Таблица 2. **Патофизиологические процессы, связанные с ОПП**

Патофизиологический процесс	Описание
Микроциркуляторная дисфункция	• Повреждение почечного микроциркуляторного русла из-за появления очагов гипоперфузии • Развитие внутрипочечных шунтов между артериями и венами
Эндотелиальная дисфункция	Эндотелиальная дисфункция внутрипочечных сосудов, сопровождающаяся повышенной проницаемостью сосудистой стенки и миграцией лейкоцитов
Внутрисосудистая коагулопатия	Формирование внутрисосудистых тромбов
Воспаление	• Активация внутрипочечных воспалительных клеток • Миграция лейкоцитов в зону воспаления • Высвобождение провоспалительных цитокинов
Повреждение тубулярного эпителия	Повреждение тубулярных клеток при нарушении почечной микроциркуляции, прямом воздействии нефротоксинов или провоспалительных цитокинов
Внутрипочечный венозный застой	Сдавливание канальцев и микроциркуляторных сосудов
Интратубулярная обструкция	Обструкция кристаллами, формирующимися из лекарственных препаратов, или закупорка слущенным тубулярным эпителием
Интерстициальный нефрит	Гиперчувствительная иммунная реакция на воздействие токсинов или лекарственных препаратов (например, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты)

продолжительностью 1–5 мин. Похожие данные представлены V. Salmasi et al. в ходе исследования 57 000 пациентов: даже короткие эпизоды интраоперационного сниженного САД (< 65 мм рт. ст.) в течение несколько минут имели связь с развитием ОПП [36]. Своевременное восстановление САД у пациентов с септическим шоком ассоциировано с восстановлением диуреза и улучшением клиренса креатинина [32].

Инфузионная терапия. Инфузионная терапия является необходимой для коррекции гиповолемии и оптимизации преднагрузки. Современные рекомендации определили ориентацию на использование кристаллоидов при критическом состоянии, включая пациентов как с высоким риском развития ОПП, так и лиц с уже имеющейся острой дисфункцией почек [16, 17]. Большое количество исследований указывает на преимущества использования сбалансированных растворов у пациентов с высоким риском ОПП, не имеющих гипохлоремии. Однако пока нет опубликованных данных о сравнении между собой действия различных кристаллоидных растворов у пациентов с уже имеющейся острой дисфункцией почек. Введение физиологического раствора предпочтительно пациентам с гиповолемией и гипохлоремией, например после продолжительной рвоты. Однако после инфузии все равно необходимо контролировать концентрацию хлоридов [16]. Гидроксиэтилкрахмалы должны быть исключены из инфузионной программы у пациентов с высоким риском развития ОПП, а другие коллоиды могут быть применены у пациентов с рефрактерным шоком в ограниченном объеме [16]. В последнее время все очевидней, что перегрузка жидкостью тоже опасна, в том числе для почек [5, 13, 31, 41].

Таким образом, инфузионная терапия должна выполняться лишь до восстановления эуволемического статуса пациента [29]. Введение жидкости после достижения эуволемии не только не увеличивает шансов, но в большей степени препятствует восстановлению функции почек и ухудшает возможные последствия.

Использование вазопрессоров. Вазопрессоры часто используют для коррекции гипотензии у пациентов в критическом состоянии. В настоящее время пока неясно, какой тип вазопрессоров является оптимальным и какой целевой уровень артериального давления необходимо поддерживать. Более того, нет точных методик прямой оценки интраренального кровотока и ренального артериального давления. Следует отметить, что регуляция микроциркуляции является комплексным процессом, и потому с помощью поддержания системного артериального давления нельзя обеспечить адекватную почечную перфузию. Ранее поддержание САД не менее 65 мм рт. ст. считалось ренопротективным при септическом шоке. D. LeDoux et al. [19] оценили эффект повышенного САД на системный кислородзависимый метаболизм и регионарную перфузию тканей у 10 пациентов с септическим шоком и показали, что увеличение САД с 65 до 85 мм рт. ст. с помощью норадреналина не оказывало значительного воздействия на темп диуреза. Также A. Bourgoin et al. [6], сравнивая две группы пациентов с септическим шоком (n = 28) с поддерживаемым САД на уровне 65 и 85 мм рт. ст., выявили, что повышение САД не ассоциировано с изменениями показателей функции почек, включая темп диуреза, уровень сывороточного креатинина или клиренса креатинина. С другой стороны, есть данные, подтверждающие ренопротективный эффект высокого САД у пациентов с септическим шоком с предшествующей хронической артериальной гипертензией [1].

Несмотря на то что оптимальный уровень САД для профилактики или снижения степени ОПП не определен, для коррекции гипотензии у пациентов с септическим шоком используют катехоламины, вазопрессин и ангиотензин II (табл. 3). Их введение поддерживает или восстанавливает адекватный почечный кровоток, когда перфузионное давление падает ниже пределов ауторегуляции.

Многочисленные исследования выявили улучшение функции почек на фоне использования раз-

Таблица 3. **Вазопрессоры для поддержки гемодинамики при ОПП**

Препараты	Характеристика	Обоснование применения при ОПП
Норадреналин	• Агонисты α1, α2, β1 и β3 рецепторов	• Обеспечение лучшей ренальной перфузии при септическом шоке в сравнении с другими катехоламинами
Вазопрессин	• Эндогенный гормон • Агонист V1 и V2 рецепторов	• Увеличение клубочковой фильтрации за счет преимущественной вазоконстрикции эфферентной артериолы • Усиление диуреза • Регуляция осмолярности мочи с увеличением диуреза
Терлипрессин	• Синтетический аналог вазопрессина	• Обладает лучшей селективностью для V1-рецепторов и более длительным периодом полураспада по сравнению с вазопрессином
Фенилэфрин	• Селективный агонист α1 -рецепторов	• Возможно наличие положительного влияния на перфузию внутренних органов у пациентов с септическим шоком
Ангиотензин II	• Эндогенный гормон • Часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	• Сильный вазоконстрикторный эффект на гломерулярную эфферентную артерию и меньший на афферентную
Селепрессин	• Селективный агонист вазопрессиновых V1-рецепторов	• Меньше неваскулярных побочных эффектов, чем у вазопрессина

личных катехоламинов. Норадреналин, согласно полученным данным, улучшал перфузию почек у пациентов с септическим шоком в сравнении с другими катехоламинами [18, 23, 33]. Улучшение клиренса креатинина у пациентов этой категории отмечено при добавлении норадреналина к терапии допамином и добутамином [33]. Допамин также широко изучался у пациентов с высоким риском ОПП. Хотя низкие дозы допамина (0,5–0,3 мкг/кг в 1 мин) вызывают интраренальную вазодилатацию, результаты метаанализа, опубликованные в 2005 г., показали, что диурез при их использовании улучшался лишь транзиторно в течение 1 сут и никаких различий между уровнями сывороточного креатинина, потребностью в ЗПТ и летальностью не наблюдалось [11]. Поэтому низкие дозы дофамина больше не рекомендованы к использованию для профилактики ОПП.

Эффект α1-агониста фенилэфрина на функцию почек также описан во многих исследованиях. Одни из них сообщали о негативном влиянии на почечную функцию (снижение клиренса креатинина в сравнении с использованием норадреналина), в то время как другие указывали на отсутствие разницы в темпе диуреза и клиренсе креатинина по сравнению с норадреналином [25, 26]. В настоящее время α1-агонисты не рассматриваются в качестве препарата первой линии для коррекции гипотензии и для снижения риска ОПП при сепсисе с учетом данных об их негативном влиянии на перфузию внутренних органов и доставку кислорода.

Ангиотензин II приобрел определенную популярность в последнее время. Он не изучен на больных с ОПП, но когортный анализ в исследовании «Angiotensin II in the Treatment of High Output Shock (ATHOS-3)» показал более низкую потребность в ЗПТ среди пациентов, которым назначали этот препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [40]. Результаты дальнейших исследований могут либо подтвердить, либо опровергнуть данное заключение.

Исключение нефротоксичных препаратов. Будет логично, если применение нефротоксичных препаратов исключат у пациентов с ОПП настолько, насколько это является возможным [17]. Но в любом случае мы не всегда можем полностью отказаться от их применения, чтобы предотвратить развитие ОПП. Лечение пациентов с ОПП требует регулярной оценки пользы и риска, которые связаны с необходимостью введения нефротоксичных препаратов.

Поддерживающая терапия. Недостаточность питания – частое явление у пациентов с ОПП, требующее назначения дополнительной питательной поддержки. В последнем руководстве европейских специалистов в области метаболизма и клинического питания (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) рекомендовано введение таким пациентам до 1,3 г/кг белка в сутки [37]. Однако четкие рекомендации по обеспечению энергетических потребностей пациентов, получающих ЗПТ, до сих пор не обозначены.

Заместительная почечная терапия. ЗПТ должна быть применена в случае, когда почки не способны обеспечить адекватный водный баланс и метаболические потребности пациента. Следовательно, ЗПТ становится неотъемлемой частью в современной терапии пациентов в критическом состоянии, однако остается еще много вопросов относительно оптимального начала, модальности и дозы ЗПТ [2, 35]. Очень важно понимать, что ЗПТ не может заменить все функции почек, а может только удалять воду, мелкие молекулы электролитов, снижать азотемию, но никак не заменять канальцевую резорбцию электролитов и питательных элементов, эндокринную и метаболическую функции.

Модальности ЗПТ. Наиболее частыми видами ЗПТ являются: ИГД, продолжительная ЗПТ и гибридные технологии, такие как продленный низкоэффективный диализ (SLED) или продленная интермиттирующая ЗПТ (PIRRT). Значительно реже у пациентов в критическом состоянии используют перитонеальный диализ.

В основном выбор модальности ЗПТ зависит от клинического состояния пациента, доступности тех или иных технологий, поставленных задач и подготовленности лечебного персонала. Интермиттирующие модальности чаще ассоциированы с большими колебаниями электролитов, азотемии и волемии, в то время как продолжительная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) способна обеспечить более плавное удаление как жидкости, так и растворенных в ней веществ [17] (табл. 4). Таким образом, ПЗПТ рекомендована пациентам со сниженной толерантностью к колебаниям волемического статуса или сдвигам осмотически активных веществ. Это пациенты с нестабильной гемодинамикой и острым повреждением головного мозга [17]. Недостатками ПЗПТ являются необходимость в иммобилизации пациентов, длительность циркуляции крови в контуре ПЗПТ, потребность в длительной антикоагуляции и сложность оценки потерь микроэлементов и дозировки медикаментов.

ИГД используется преимущественно у пациентов со стабильной гемодинамикой, способных переносить колебания волемического и метаболического статуса и тогда, когда пациенту нужна максимально быстрая активизация [17]. Гибридные методы ЗПТ являются вариациями и обычно проводятся во временных рамках от 6 до 12 ч в сутки. Они заключают в себе преимущества как интермиттирующих, так и продолжительных процедур, используются для перехода от ПЗПТ к ИГД.

Острый перитонеальный диализ теоретически обладает рядом преимуществ: менее выражены колебания гемодинамики, отсутствует необходимость в антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, по сравнению с ИГД и ПЗПТ, он не дает возможности четко контролировать ультрафильтрацию и клиренс удаляемых веществ. Вдобавок проведение перитонеального диализа увеличивает риск развития внутрибрюшинной инфекции и плевральных затеков, что делает его малоприменимым у взрослых пациентов в критическом состоянии. Особенно перитонеальный диализ противопоказан пациентам с различной абдоминальной патологией.

Общеизвестно, что у пациентов в критическом состоянии ПЗПТ предпочтительнее ИГД вследствие более низкого риска гемодинамической нестабильности и интрадиализных эпизодов гипотензии. Некоторые последние исследования как поддерживают данное утверждение, так и не выявляют значительной разницы в результатах [46].

Пока не определены и оптимальные сроки начала ЗПТ. Одно моноцентровое исследование показало лучшую выживаемость при раннем начале ЗПТ, два других мультицентровых исследования не выявили разницы в летальности при раннем или позднем на-

Таблица 4. **Преимущества и недостатки различных методов заместительной почечной терапии**

Характеристика методов	Модальности			
	ИГД	SLED	SCUF	CRRT
Преимущества	• Способствует более быстрому удалению низкомолекулярных веществ и токсинов • Меньше потребность в антикоагулянтах • Более низкая стоимость, чем CRRT • Больше времени для реабилитации и мобилизации	• Лучшая гемодинамическая стабильность, чем при ИГД • Ниже потребность в антикоагуляции • Периоды между SLED можно использовать для диагностических, или терапевтических процедур, или реабилитации	• Более плавное удаление жидкости и контроль водного баланса при перегрузке объемом • Ниже потребность в антикоагуляции	• Большая гемодинамическая стабильность на фоне медленного удаления жидкости • Непрерывное удаление токсинов и улучшение метаболического гомеостаза • Постоянное медленное удаление жидкости и лучший контроль водного баланса
Недостатки	• Гипотензия на фоне быстрого удаления жидкости • Обычно не предоставляется командой реанимационного отделения • Сложность в дозировании лекарственных средств • Возможно, более высокий риск в долгосрочной диализной терапии • Потеря питательных микроэлементов	• Может не переноситься пациентами с выраженной нестабильностью гемодинамики	• Минимальный клиренс растворенных веществ или токсинов • Может быть использован только у пациентов с перегрузкой объемом	• Более медленный клиренс токсинов • Потребность в антикоагуляции • Риск переохлаждения • Более высокие затраты по сравнению с ИГД • Иммобилизация • Потеря питательных микроэлементов

чале ЗПТ [3, 12, 46]. В настоящее время ожидаются результаты большого многоцентрового исследования, изучающего данные стратегии инициации ЗПТ.

Похожая ситуация сложилась и вокруг оптимальной дозы ЗПТ у пациентов в критическом состоянии. Несмотря на то что ряд исследований опровергли преимущества высоких доз, ЗПТ и KDIGO рекомендует достигать 20–25 мл/кг в 1 ч, остается неясным положение с коррекцией этой дозы в соответствии с тяжестью состояния пациента и выраженностью у него метаболических расстройств.

В целом современные данные не указывают на значительные преимущества какой-либо одной модальности перед другими при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП в критическом состоянии. Понимание преимуществ и недостатков различных модальностей является основой для подбора вида ЗПТ. Клинические характеристики пациентов, траектория процесса заболевания, опыт медицинского персонала и доступность технологий также играют важную роль в подборе ЗПТ для конкретного больного.

Сочетание различных вариантов экстракорпоральной терапии с ЗПТ. Достижения в области технологий предоставили возможность для объединения ЗПТ и различных вариантов экстракорпоральной органной поддержки (ECOS – Extracorporeal Organ Support) в зависимости от потребностей пациента: экстракорпоральное выведение CO_2 ($ECCO_2R$), вено-венозную или вено-артериальную мембранную оксигенацию (ECMO), контрпульсацию, экстракорпоральную поддержку функции печени и различных колонок для экстракорпоральной гемокоррекции [15]. Для успешного использования данных методик в рамках ECOS необходимо знать все их достоинства и недостатки для тщательной оценки соотношения польза/риск [27].

Отдаленные прогнозы. Ранее предполагалось, что восстановление у пациентов функции почек после эпизода ОПП означает благоприятный исход. Однако появились убедительные доказательства того, что это не всегда так. Пациенты после эпизода ОПП входят в группу высокого риска развития различных хронических заболеваний, включая ХБП, вплоть до потребности в программном гемодиализе (ХБПт). Для них характерны острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также инфекционные заболевания и преждевременная летальность [8–10, 30, 42, 44, 45]. Данные об исходах без восстановления функции почек после ОПП варьируют в разных странах. Метаанализ 13 ретроспективных исследований показал, что у пациентов, перенесших ОПП, риск развития ХБП возрастает в 9 раз, а ХБПт с потребностью проведения хронического гемодиализа – в 3 раза. У них в 2 раза выше риск преждевременной летальности в сравнении с пациентами без ОПП [39]. Риск ХБП и особенно ХБПт высок у пациентов с длительным эпизодом острой дисфункции почек. Какие превентивные меры принимать для снижения частоты данных осложнений, пока не вполне ясно.

В конечном итоге ОПП вносит определенный вклад в стоимость медицинских затрат за счет увеличения продолжительности госпитализации, необходимости в дополнительных исследованиях пациентов, в изменении терапевтической тактики с подключением ЗПТ, а также потребности в последующем наблюдении за пациентами после выписки из стационара [9, 30].

Перспективные направления. Похоже, что новые биомаркеры ОПП вскоре займут свое место в рутинной практике для ранней диагностики ОПП и, возможно, для определения времени начала ЗПТ. Развитие технологий позволит в перспективе проводить интегративную мультиорганную поддержку согласно потребностям пациентов в критическом состоянии [7].

Заключение. ОПП является частым осложнением у пациентов в критическом состоянии, ассоциированным с неблагоприятными последствиями как в краткосрочном, так и долгосрочном плане, а также с увеличением медицинских затрат. Наши представления о патофизиологии ОПП существенно продвинулись за последние 10 лет, однако многие аспекты до сих пор нуждаются в дополнительных исследованиях. Так, например, требуются поиск подходов к лекарственной терапии ОПП, совершенствование инструментов ранней диагностики острой дисфункции почек, проведения мониторинга почечной функции в режиме реального времени и определения параметров проведения ЗПТ. Совместные усилия клиницистов, ученых, фармацевтических компаний, а также технических специалистов из разных стран должны быть применены для скорейшего преодоления проблем, связанных с ОПП у пациентов в критическом состоянии.

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of critical illness. It is usually multifactorial but the most common causes are sepsis, volume depletion, haemodynamic instability and nephrotoxic exposures. There is increasing recognition that AKI is associated with serious short and long-term complications, an increased risk of mortality and high health care costs [9, 10, 14, 20, 24, 30, 34, 42, 43]. AKI survivors continue to have serious long-term health problems even if renal function initially recovers [34, 44, 45].

Diagnosis of AKI. The definition of AKI has evolved from the Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage (RIFLE) criteria in 2004 to the AKI Network (AKIN) classification in 2007. In 2012, both were merged resulting in the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) classification [17]. Accordingly, AKI is diagnosed if serum creatinine increases by 0.3mg/dl (26.5 μmol/l) or more in 48 hours or rises to at least 1.5-fold from baseline within 7 days. AKI stages are defined by the maximum change of either serum creatinine or urine output.

However, it needs to be remembered, that serum creatinine and urine output are markers of excretory function only and cannot provide any information about other roles of the kidney, i.e. metabolic, endocrine or immunological functions. Furthermore, they are not kidney specific and have important limitations (tabl. 1). Finally, all creatinine-based definitions of AKI require a reference value. Ideally, this value should reflect the patient's steady-state baseline kidney function just before the episode of AKI. However, this information is not always available.

Table 1. **Potential pitfalls of AKI diagnosis based on creatinine and urine criteria**

Clinical scenario	Consequence
Drugs which interfere with tubular secretion of creatinine (ie. cimetidine, trimethoprim)	Mis-diagnosis of AKI (rise in serum creatinine without change in renal function)
Reduced production of creatinine (ie. muscle wasting, liver disease, sepsis)	Delayed or missed diagnosis of AKI
Ingestion of substances which lead to increased generation of creatinine independent of renal function (i.e. creatin, cooked meat)	Mis-diagnosis of AKI
Obesity	Over-diagnosis of AKI if actual weight is used for urine output criteria
Conditions associated with physiologically increased GFR (ie. pregnancy)	Delayed diagnosis of AKI
Interference with analytical measurement of creatinine (ie. 5-fluorocytosine, cefoxitin, bilirubin)	Mis-diagnosis / delayed diagnosis of AKI
Fluid overload	Delayed diagnosis of AKI (dilution of serum creatinine concentration)
Extrinsic creatinine administration as a buffer in medications (ie indexamethasone, azasetron)	Pseudo-AKI
Oliguria due to acute temporary release of ADH (ie. post-operatively, nausea, pain)	Mis-diagnosis of AKI

Abbreviations: AKI = acute kidney injury; ADH = anti-diuretic hormone; CKD = chronic kidney disease; GFR = glomerular filtration rate

For all these reasons, better tools are necessary to diagnose AKI earlier and more accurately. Ideally, renal function should be monitored in real time so that therapies including drugs can be adjusted accordingly.

Epidemiology. The reported incidence of AKI has increased in the last 20 years due to changes in population (ageing/co-morbidities) and healthcare (increasing use of potentially nephrotoxic drugs, contrast media, high risk interventions), but also increased recognition. AKI is particularly common during critical illness, affecting >50% of patients in the Intensive Care Unit (ICU) of whom a quarter receive treatment with renal replacement therapy (RRT) [14]. Hospital mortality increases in a stepwise manner with increasing AKI severity and associated organ failure.

Analysis of the Russian Registry of RRT from 2008–2012, showed that the main causes of AKI were exposure to nephrotoxic substances, sepsis, shock, acute interstitial nephritis, and crush-syndrome [4]. Between 10–20% of patients had pre-existing chronic kidney disease (CKD). The majority of patients received intermittent hemodialysis (HD) and overall short-term mortality reported by facilities was 27.3%.

Pathophysiology. Kidneys are the most vascularized organs of the body. In health, they receive about 20-25% of the cardiac output (equivalent to blood flow of 1–1.2 L/min). Branches of the renal artery terminate in glomerular afferent arterioles and then form a capillary network, which is responsible for glomerular filtration. The blood flows via the efferent arterioles into a second dense capillary network consisting of peritubular vessels that run alongside the tubules and deliver oxygen and nutrients and return reabsorbed solutes and water to the systemic circulation.

Most cases of AKI are multifactorial. Following an inciting event, several different pathophysiological processes contribute to the development of AKI, including microcirculatory and endothelial dysfunction, intravascular microthrombi formation, inflammation, tubular cell injury, tubular obstruction and renal venous congestion [28] (tabl. 2). In general, AKI is viewed as a pro-inflammatory condition with systemic effects in other organs.

Table 2. **Pathophysiological processes involved in AKI**

Pathophysiological processes	Details
Microcirculatory dysfunction	• Alterations of renal microcirculation ranging from patchy areas of hypoperfusion to areas of preserved or increased perfusion and oxygenation • Development of intra-renal shunts between arteries and veins
Endothelial dysfunction	Endothelial dysfunction of intrarenal vessels leading to increased vascular permeability and leukocyte transmigration
Intravascular coagulopathy	Formation of intravascular thrombi and capillary plugging
Inflammation	• Activation of intrarenal inflammatory cells • Recruitment of leukocytes • Release of inflammatory cytokines
Tubular cell injury	Tubular cell injury due to microcirculatory dysfunction or direct exposure to toxin and inflammatory cytokines
Intrarenal congestion	Compression of tubules and glomerular vessels
Intratubular obstruction	Obstruction due to crystal forming drugs or casts
Interstitial nephritis	Hypersensitivity immune reaction to toxins or drugs (ie. antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Management. Management of AKI is supportive. There are no specific drug therapies. The priorities are

the treatment of the underlying cause of AKI, optimization of haemodynamics, correction of hypovolaemia and prevention of further nephrotoxic insults [17].

Systemic hemodynamic instability is a common risk factor for the development of AKI, especially if it lasts for a prolonged period [22, 38, 43]. In a large retrospective analysis of more than 30,000 non-cardiac surgeries, hypotension during surgery (defined as a MAP < 55 mm Hg) was associated with an increased risk of AKI postoperatively [43]. The risk increased with duration of hypotension and was significant for durations as short as 1-5 minutes. Similarly, using date of 57,000 patients, V.Salmasi et al. also showed that short periods of a few minutes of intraoperative MAP below 65 mmHg were associated with AKI [36]. Adequate restoration of mean arterial pressure (MAP) in patients with septic shock is associated with restoration of urine output and improvement of creatinine clearance [32].

Fluid management. Fluid resuscitation is necessary to correct hypovolaemia and optimize preload. Current recommendations are to use crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients, including those at risk or with established AKI [17, 16]. Increasing data support the preferential use of buffered solutions for fluid resuscitation of patients at risk of AKI, who do not have hypochloraemia. However, there are no published clinical trials specifically comparing different crystalloid fluids in patients with established AKI. Saline 0.9% is the preferred solution for patients with hypovolaemia and hypochloraemia, for instance after prolonged vomiting. When used, chloride concentrations should be monitored [16]. While hydroxyethyl starches (HES) should be avoided, other colloids may be considered in limited quantities for early resuscitation in patients with profound shock who are fluid responsive and not responding to crystalloids [16]. There is increasing evidence that fluid overload is harmful, including for kidney function [5, 13, 31, 41].

Therefore, fluids should only be administered until intravascular hypovolaemia has been corrected [29]. Fluid resuscitation beyond euvolaemia does not increase the chances of renal recovery and may, in fact, hinder recovery of renal function and worsen overall outcomes.

Vasopressor support. Vasopressors are commonly needed to correct hypotension. However, the optimal type of vasopressor and the optimal blood pressure target remain unknown. Furthermore, there are no established techniques to evaluate intrarenal blood flow and renal perfusion pressures directly. Due to the complex regulation of the microcirculation, preservation of systemic arterial pressure alone is not sufficient to ensure adequate renal perfusion. Heretofore, a MAP of at least 65 mmHg has been assumed to be protective against organ failure in septic shock, including AKI. D.Ledoux et al. [19] measured the effects of increased MAP on systemic oxygen metabolism and regional tissue perfusion in 10 patients with septic shock and showed that increasing the MAP from 65 to 85 mmHg using norepinephrine did not significantly affect urine output. Similarly, A.Bourgoin et al. [6] compared two different MAP goals (65 mmHg and 85 mmHg) in 28 patients with septic shock and found that an increased MAP was not associated with any changes in renal function variables, including urine flow, serum creatinine, or creatinine clearance. In contrast, others confirmed renoprotective effects with higher MAP targets in septic shock in patients with pre-existing chronic hypertension [1].

While the optimal MAP target to prevent or reverse AKI is unknown, catecholamines, vasopressin and angiotensin II are the current therapeutic options available to increase blood pressure in septic shock (tabl. 3). With regard to kidney function, they act to maintain or reestablish adequate renal blood flow when perfusion pressure falls below the kidney's autoregulatory zone.

Table 3. **Vasopressors for haemodynamic support in AKI**

Drug	Characteristics	Rationale for use in AKI
Norepinephrine	• α1, α2, β1 and β3 receptor agonist	• better renal perfusion in septic shock compared to other catecholamines
Vasopressin	• endogenous hormone • V1 and V2 receptor agonist	• possibly preferential constriction of efferent glomerular arteriole resulting in increased glomerular filtration • augmentation of diuresis • regulation of urine osmolality resulting in change in urine volume
Terlipressin	• synthetic vasopressin analogue	• greater selectivity for the V1-receptor and longer half-life than vasopressin
Phenylephrine	pure α1 agonist	• possible beneficial effects on hepatosplanchnic perfusion in septic shock
Angiotensin II	endogenous hormone • part of renin-angiotensin-aldosterone-axis	• stronger vasoconstrictive effect on glomerular efferent arteriolar tone than afferent arteriole
Selepressin	• selective vasopressin V1-receptor agonist	• less non-vascular adverse effects than vasopressin

Abbreviations: AKI = acute kidney injury; RCT = randomized controlled trial; RRT = renal replacement therapy

Numerous trials have sought to elucidate an improvement of renal outcomes through the use of different catecholamines. Norepinephrine has been reported to improve renal perfusion in patients with septic shock, compared to other catecholamine agents [18, 23, 33]. Likewise, improved creatinine clearance was noted when norepinephrine was added to dopamine and dobutamine in patients with septic shock [33]. Dopamine has also been extensively studied in patients at risk of AKI. Whilst dopamine at low doses (0.5-3.0 mcg/kg/min) induces intrarenal vasodilation, a meta-analysis published in 2005 concluded that "low dose" dopamine improved urine output transiently for 1 day, but there was no difference in serum creatinine, need for RRT and mortality [11]. As such, "low dose" dopamine is no longer recommended for renoprotection.

The effects of the pure α-1 agonist phenylephrine on renal function were elucidated in multiple studies, some of which reported adverse effects on renal function (decrease in creatinine clearance compared with norepinephrine administration) whereas others noted no difference between norepinephrine and phenylephrine in terms of urine output or creatinine clearance [25, 26]. At present, pure α agonists are not considered first-line or sole therapy for mitigation of risk of AKI in sepsis due to concerns over their negative effect on splanchnic blood flow and oxygen delivery.

Angiotensin II has gained some recent popularity. It has not been specifically tested in AKI but a sub-analysis of the 'Angiotensin II in the Treatment of High Output Shock (ATHOS-3) trial' showed a greater rate of RRT liberation in the group of patients treated with angiotensin II compared to placebo [40]. Results of further studies are awaited.

Avoidance of nephrotoxic exposures. It is logical that further nephrotoxic insults should be avoided in patients with AKI if possible [17]. However, it is recognised that nephrotoxic exposure may not be completely preventable. A regular assessment of the risk benefit balance of nephrotoxic drugis required when managing patients with AKI.

Supportive management. Malnutrition is common in patients with AKI and appropriate nutritional support should be provided. The most recent guideline by the recommends to deliver 1.3 g/kg protein equivalents per day gradually [37]. There is no evidence that caloric targets should be different in AKI patients on RRT.

Renal replacement therapy. Renal replacement therapy (RRT) is considered a supportive therapy in AKI in situations where the metabolic and fluid demands exceed native kidney function. Although RRT has become an integral component of modern critical care, numerous questions regarding optimal modality, timing and dose of RRT remain [2, 35]. It is important to acknowledge that RRT only provides solute clearance and fluid removal but cannot replace any other functions of the kidneys ie. tubular resorption of electrolytes and nutrients, endocrine function or metabolic roles.

Modalities. The most commonly used forms of RRT include intermittent HD, continuous renal replacement therapy (CRRT) and newer "hybrid" therapies, such as sustained low-efficiency dialysis (SLED) or prolonged intermittent renal replacement therapy (PIRRT). Peritoneal dialysis (PD) is less frequently used in the ICU setting.

In general, the choice of modality depends on the characteristics of the patient, availability of machines, overall goals of treatment and expertise of the clinical team. Intermittent modalities are generally associated with greater fluctuations in metabolic and fluid status whereas CRRT provides more sustained fluid removal and solute clearance and is associated with less fluctuations [17] (tabl. 4). As such, CRRT is recommended for

Table 4. **Advantages and disadvantages of different modalities of renal replacement therapy**

	Modality			
	IHD	SLED	SCUF	CRRT
Advantages	• Allows more rapid removal of low molecular weight substances and toxins • Reduced anticoagulation exposure • Lower cost than CRRT • More time for rehabilitation and mobilisation	• Better haemodynamic stability than with IHD • Decreased anticoagulation requirements • Time off RRT may be used for diagnostic or therapeutic procedures or rehabilitation	• Gentler fluid removal and control of fluid balance in volume overload • Decreased anticoagulation requirements	• Haemodynamic stability as a result of gentler fluid removal • Continuous removal of toxins and better metabolic homeostasis • Gentler fluid removal and better control of fluid balance
Disadvantages	• Hypotension with rapid fluid removal • Usually not provided by ICU team • More complex drug dosing • Possibly higher risk of long-term dialysis dependency • Loss of micronutrients	• May not be tolerated by extremely unstable patients	• Minimal clearance of solutes or toxins • Can only be used in patient with fluid overload	• Slower clearance of toxins • Need for anticoagulation • Risk of hypothermia • Higher costs compared to IHD • Immobilization • Loss of micronutrients

Abbreviations: IHD = intermittent haemodialysis, SLED = sustained low efficiency dialysis, CRRT = continuous renal replacement therapy; RRT = renal replacement therapy; ICU = intensive care unit

patients, who do not tolerate fluctuations in fluid status or shifts in osmotically active molecules, ie. patients with haemodynamic instability or acute brain injury disorders [17]. The potential drawbacks of CRRT include need for immobilization, continuous exposure to the extracorporeal circuit, need for anticoagulation and unrecognised losses of micronutrients and drugs.

Intermittent RRT has a role in situations where patients are haemodynamically more stable and able to tolerate fluctuations in fluid and metabolic status and where the overall goal of treatment has shifted towards active rehabilitation [17]. Hybrid therapies are variations of RRT that are usually provided daily for 6-12 hours. They offer the advantages of both intermittent and continuous RRT and are often employed during the transition period from CRRT to intermittent RRT.

Acute PD has theoretical advantages in that haemodynamic disturbances are rare and anti-coagulation is not required but fluid removal and degree of solute clearance cannot be controlled as tightly as with intermittent HD or CRRT. In addition, the risk of pleural-peritoneal leak and intra-abdominal infection make it generally unsuitable in the acute setting in adults. In patients with abdominal pathology, PD is usually contraindicated.

It is commonly believed that CRRT is superior to intermittent HD in critically ill patients but clinical trials have failed to confirm this. The risk of hemodynamic instability and intradialytic hypotension during intermittent hemodialysis has also led to the suggestion that intermittent forms of RRT in ICU may be associated with an increased risk of dialysis dependence among survivors compared to initial treatment with CRRT. However, recent data have been contradictory [46].

The optimal timing for initiation of RRT remains uncertain. Whilst one single centre trial showing better survival with earlier initiation, two multi-center trials found no difference in mortality between early and late initiation [46,12,3]. The results of larger ongoing trials are awaited.

Similarly, the optimal dose of RRT during the course of critical illness is unclear. Although studies showed no benefit from high dose RRT and the KDIGO recommendation is to aim for 20-25ml/kg/hr, it remains unclear whether the dose should be adjusted according to severity of illness and degree of metabolic derangement.

In summary, current data do not show superiority of any specific modality of renal support in patients with AKI. An understanding of the benefits and drawbacks of the different types of RRT is essential. Clinical characteristics of patients, trajectory of disease process, provider expertise, and locally available technology should be considered when choosing a modality for an individual patient.

Combination therapies with RRT. Advances in technologies have provided opportunities to combine RRT with different forms of extracorporeal organ support (ECOS) according to the needs of the patient, including extracorporeal CO_2 removal ($ECCO_2R$), veno-arterial (VA) or VV extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), ventricular assist device, liver support systems and various blood purification devices [15]. Detailed knowledge of the advantages and drawbacks of combining different types of ECOS and their risks and benefits is essential [27].

Long-term prognosis. It was previously assumed that patients who recovered kidney function after an episode of AKI had a favourable outcome. However, there is convincing evidence that this is not always the case. AKI survivors represent a high-risk group facing significant chronic health problems, including premature CKD and end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular morbidity including strokes and myocardial infarction, infections and premature mortality [8, 9, 10, 30, 42, 44, 45].

Reported incidences of non-recovery of renal function after AKI vary worldwide. A meta-analysis of 13 retrospective studies showed that patients with AKI had an almost 9 times higher risk of developing CKD, a 3 times greater risk of ESRD needing long-term dialysis and a 2 times higher risk of premature death compared to patients without AKI [39]. The risk of CKD and ESRD was particularly high in patients with more severe and more prolonged AKI. The optimal way of preventing these devastating long-term consequences is unknown.

Finally, AKI has a major impact on healthcare costs as a result of a longer stay in hospital, requirement for diagnostic investigations and therapies, including RRT, and higher utilisation of healthcare resources after discharge from hospital [9, 30].

Future directions. It is likely that novel biomarkers will be integrated into clinical care to facilitat earlier diagnosis of AKI but also guide the timing of RRT initiation. Further progress in technologies is expected with the development of integrated advanced multi-organ support platform allowing the provision of extracorporeal support for individual organs according to the needs of the patient [7].

Conclusions. AKI is a frequent complication during critical illness with serious short and long-term complications and high healthcare costs. Our understanding of the pathophysiology and effects of AKI has improved significantly in the last 10 years but many questions and challenges remain, including the search for therapeutic drugs, the need for tools to enable timely diagnosis, the requirement for real-time monitoring of renal function and better parameters to determine when and how best to provide RRT. A joint effort between clinicians around the world, scientists, pharmaceutical companies and technicians will be necessary to overcome these challenges.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asfar P., Meziani F., Hamel J. F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1583–1593.
2. Bagshaw S. M., Darmon M., Ostermann M. et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury // Intens. Care Med. – 2017. – Vol. 43, № 6. - P. 841-854.
3. Barbar S. D., Clere-Jehl R., Bournediem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, № 15. – P. 1431-1442.
4. Bikbov B., Tomilina N. Epidemiology of acute kidney injury in Russia: a registry data // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 459-460.
5. Bouchard J., Soroko S. B., Chertow G. M. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76. – P. 422–427.
6. Bourgoin A., Leone M., Delmas A. et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 780-786.
7. Cerdá J., Baldwin I., Honore P. M. et al. Role of technology for the management of AKI in critically ill patients: from adoptive technology to precision continuous renal replacement therapy // Blood Purif. – 2016. – Vol. 42. – P. 248–265.
8. Chawla L. S., Amdur R. L., Amodeo S. et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79. – P. 1361–1369.
9. Chertow G. M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 3365–3370.
10. Collister D., Pannu N., Ye F. et al. Health Care Costs Associated with AKI // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. 1733-1743.
11. Friedrich J. O., Adhikari N., Herridge M. S. et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // Ann. Int. Med. – 2005. – Vol. 142, № 7. – P. 510-524.
12. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation Strategies for renal replacement therapy in the Intensive Care Unit // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 2. – P. 122-133.
13. Heung M., Wolfgram D. F., Kommareddi M. et al. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27. – P. 956–961.
14. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // Intens. Care Med. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1411-1423.
15. Husain-Syed F., Ricci Z., Brodie D. et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk // Intensiv. Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1447-1459.
16. Joannidis M., Druml W., Forni L. G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine // Intens. Care Med. – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 730-749.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int. – 2012. – Vol. 1. – P. 138.
18. Lankadeva Y. R., Kosaka J., Evans R. G. et al. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury // Kidney Int. – 2016. – Vol. 90, № 1. – P. 100-108.
19. LeDoux D., Astiz M. E., Carpati C. M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, № 8. – P. 2729-2732.
20. Lewington A. J., Cerda J., Mehta R. L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer // Kidney Int. – 2013. – Vol. 84. – P. 457-467.
21. Liang K. V., Sileanu F. E., Clermont G. et al. Modality of RRT and recovery of kidney function after AKI in patients surviving to hospital discharge // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 30-38.
22. Maheshwari K., Nathanson B. H., Munson S. H. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients // Intens. Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 857-867.
23. Martin C., Papazian L., Perrin G. et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? // Chest. – 1993. – Vol. 103, № 6. – P. 1826-1830.

REFERENCES

1. Asfar P., Meziani F., Hamel J.F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), pp. 1583-1593.
2. Bagshaw S.M., Darmon M., Ostermann M. et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.*, 2017, 43(6), pp. 841-854.
3. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bournediem A. et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2018, 379(15), pp. 1431-1442.
4. Bikbov B., Tomilina N. Epidemiology of acute kidney injury in Russia: a registry data. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, 30(3), pp. 459-460.
5. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2009, 76, pp. 422-427.
6. Bourgoin A., Leone M., Delmas A., Garnier F., Albanese J., Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit. Care Med.*, 2005, 33(4), pp. 780-786.
7. Cerdá J., Baldwin I., Honore P.M. et al. Role of Technology for the Management of AKI in Critically Ill Patients: From Adoptive Technology to Precision Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.*, 2016, 42, pp. 248-265.
8. Chawla L.S., Amdur R.L., Amodeo S., Kimmel P.L., Palant C.E. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2011, 79, pp. 1361-1369.
9. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., Bonventre J.V., Bates D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, pp. 3365-3370.
10. Collister D., Pannu N., Ye F. et al. Health Care Costs Associated with AKI. *Clin. J Am. Soc. Nephrol.*, 2017, 12(11), pp. 1733-1743.
11. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann. Int. Med.*, 2005, 142(7), pp. 510-524.
12. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation Strategies for renal replacement therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375(2), pp. 122-133.
13. Heung M., Wolfgram D.F., Kommareddi M., Hu Y., Song P.X., Ojo A.O. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.,* 2012, 27, pp. 956-961.
14. 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 Med.*, 2015, 41(8), pp. 1411-1423.
15. Husain-Syed F., Ricci Z., Brodie D. et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Med.*, 2018, 44(9), pp. 1447-1459.
16. Joannidis M., Druml W., Forni L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 2017, 43(6), pp. 730-749.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.,* 2012, pp. 1-138.
18. Lankadeva Y.R., Kosaka J., Evans R.G., Bailey S.R., Bellomo R., May C.N. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2016, 90(1), pp. 100-108.
19. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., Rackow E.C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, 28(8), pp. 2729-2732.
20. Lewington A.J., Cerda J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.*, 2013, 84, pp. 457-467.
21. Liang K.V., Sileanu F.E., Clermont G. et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, 11, pp. 30-38.
22. Maheshwari K., Nathanson B.H., Munson S.H. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.*, 2018, 44(6), pp. 857-867.
23. Martin C., Papazian L., Perrin G., Saux P., Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993, 103(6), pp. 1826-183.

24. Mehta R. L., Burdmann E. A., Cerdá J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study // Lancet. – 2016. – Vol. 387(10032). – P. 2017–2025.

25. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S. et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial // Crit. Care. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. R143.

26. Morelli A., Lange M., Ertmer C. et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study // Shock. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 446–451.

27. Ostermann M., Joannidis M., Pani A. et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy // Blood Purif. – 2016. – Vol. 42. – P. 224–237.

28. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 305–314.

29. Ostermann M., Liu K., Kashani K. Fluid management in acute kidney injury // Chest. – 2019, in press.

30. Powell-Tuck J. G., Cerda J., Ostermann M. The short- and long-term burden of acute kidney injury // J. Translat. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 1. – P. 35–41.

31. Raimundo M., Crichton S., Martin J.R. et al. Increased fluid administration after early acute kidney injury is associated with less renal recovery // Shock. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 431–437.

32. Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J. et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury // Intens. Care Med. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 60–67.

33. Redl-Wenzl E. M., Armbruster C., Edelmann G. et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states // Intens. Care Med. – 1993. – Vol. 19, № 3. – P. 151–154.

34. Rewa O., Bagshaw S. M. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics // Nat. Rev. Nephrol. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 193–207.

35. Ronco C., Ricci Z., de Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19. – P. 146.

36. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D. et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis // Anesthesiology. – 2017. – Vol. 126, № 1. – P. 47–65.

37. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 48–79.

38. Sun L. Y., Wijeysundera D. N., Tait G. A. et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 123, № 3. – P. 515–523.

39. Susantitaphong P., Cruz D. N., Cerda J. et al. World Incidence of AKI: a meta-analysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1482–1493.

40. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with Intravenous Angiotensin II // Crit. Care. Med. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 949–957.

41. Vaara S. T., Korhonen A. M., Kaukonen K. M. et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. R197.

42. Wald R., Quinn R. R., Adhikari N. K. et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125. – P. 585–593.

43. Walsh M., Devereaux P. J., Garg A. X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 119, № 3. – P. 507–515.

44. Wu V. C., Wu C. H., Huang T. M. et al. Long-term risk of coronary events after AKI // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 595–605.

45. Wu V.C., Wu P.C., Wu C.H. et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke // J. Am. Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3, № 4. pii: e000933.

46. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 20. – P. 2190–2199.

24. Mehta R.L., Burdmann E.A., Cerdá J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2016, 387(10032), pp. 2017-2025.

25. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S. et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit. Care,* 2008, 12(6), pp. R143.

26. Morelli A., Lange M., Ertmer C. et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock*, 2008, 29(4), pp. 446-451.

27. Ostermann M., Joannidis M., Pani A. et al. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.*, 2016, 42, pp. 224-237.

28. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.,* 2017, 31(3), pp. 305-314.

29. Ostermann M., Liu K., Kashani K. Fluid management in acute kidney injury. *Chest*, 2019, in press.

30. Powell-Tuck J.G., Cerda J., Ostermann M. The short- and long-term burden of acute kidney injury. *Journal of Translational Critical Care Medicine,* 2019, 1, pp. 35-41.

31. Raimundo M., Crichton S., Martin J.R. et al. Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery. *Shock*, 2015, 44(5), pp. 431-437.

32. Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J., Sward K., Ricksten S.E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med.*, 2011, 37(1), pp. 60-67.

33. Redl-Wenzl E.M., Armbruster C., Edelmann G. et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med.*, 1993, 19(3), pp. 151-154.

34. Rewa O., Bagshaw S.M. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.,* 2014, 10(4), pp. 193-207.

35. Ronco C., Ricci Z., De Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit. Care,* 2015, 19, pp. 146.

36. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D. et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*, 2017, 126(1), pp. 47-65.

37. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.,* 2019, 38(1), pp. 48-79.

38. Sun L.Y., Wijeysundera D.N., Tait G.A., Beattie W.S. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2015, 123(3), pp. 515-523.

39. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. World Incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, 8(9), pp. 1482-1493.

40. Tumlin J.A., Murugan R., Deane A.M. et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit. Care Med.*, 2018, 46(6), pp. 949-957.

41. Vaara S.T., Korhonen A.M., Kaukonen K.M. et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit. Care*, 2012, 16, pp. R197.

42. Wald R., Quinn R.R., Adhikari N.K. et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am. J. Med.*, 2012, 125, pp. 585-593.

43. Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 2013, 119(3), pp. 507-515.

44. Wu V.C., Wu C.H., Huang T.M. et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, 25(3), pp. 595-605.

45. Wu V.C., Wu P.C., Wu C.H. et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, 3(4), pii: e000933.

46. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016, 315(20), pp. 2190-2199.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Остерманн Марлиз
Королевский колледж Лондона,
Больница Гая и Св. Томаса,
Отделение реанимации,
Лондон, Великобритания
Тел.: 0044 207 1883038.
E-mail: Marlies.Ostermann@gstt.nhs.uk

FOR CORRESPONDENCE:

Marlies Ostermann
King's College London
Guy's and St Thomas' Foundation Hospital,
Department of Critical Care & Nephrology
London SE1 7EH, United Kingdom
Email: Marlies.Ostermann@gstt.nhs.uk
Tel: 0044 207 1883038