

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов, А.Ш.Румянцев, Т.Н.Раффрафи, Р.В.Зверьков, 2009
УДК 616.61-001-07

*А.В. Смирнов^{1,2}, И.Г. Каюков^{1,3}, О.А. Дегтерева¹, В.А. Добронравов^{1,2},
А.Ш. Румянцев², Т.Н. Раффрафи², Р.В. Зверьков¹*

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

*A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, O.A. Degtereva, V.A. Dobronravov,
A.Sh. Rumyantsev, T.N. Raffrari, R.V. Zver'kov*

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND STRATIFICATION OF SEVERITY OF ACUTE KIDNEY INJURY

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработано определение острой почечной недостаточности (ОПН) и создана система стратификации ее тяжести (RIFLE-критерии). В 2004 г. предложено понятие «острого повреждения почек» (ОПП), а в 2007 г. исследовательской группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) представлена система критериев диагностики и оценки выраженности данного состояния (AKIN-критерии), представляющая собой модификацию классификационной схемы RIFLE. Обе системы неплохо зарекомендовали себя на практике для прогнозирования развития ОПП и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях. Однако ни схема RIFLE, ни схема AKIN первоначально не предполагали включение пациентов с острыми первичными паренхиматозными повреждениями почек, что не может устраивать нефрологическое сообщество. Нами была предложена модификация системы AKIN, которая могла бы позволить устранить данное ограничение. Тем не менее, результаты ряда последних разработок, в том числе выполненных нами, дают основания полагать, что действующие критерии RIFLE или AKIN должны быть подвергнуты существенному пересмотру. При диагностике и оценке тяжести ОПП во внимание должно быть принято исходное состояние функции почек и, самое главное, абсолютные, но не относительные изменения концентрации сывороточного креатинина.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острая почечная недостаточность, определение, классификация, диагностика.

ABSTRACT

In 2002 a group of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) experts developed definition of acute renal failure (ARF) and created the system of stratification of its severity (RIFLE-criteria). In 2004 the concept of «acute kidney injury» (AKI) was offered, and in 2007 study group of Acute Kidney Injury Network (AKIN) presented a system of criteria for diagnostics and assessment of the injury severity (AKIN-criteria), this system is a modified RIFLE classification. Both systems have proved in practice their use to predict the AKI development and its outcome for the critical-ill patients. However, initially either RIFLE scheme, or AKIN scheme were not intended to include patients with acute primary parenchymatous kidney diseases what cannot meet the demands of nephrological society. We have offered modification of AKIN system which could help to eliminate this restriction. Nevertheless, results of some latest works, including ours, give the reason to suggest, that available RIFLE or AKIN criteria should be essentially revised. When diagnosing and estimating the AKI severity special attention should be paid to the initial state of kidneys function and, what is most important, to absolute but not relative changes in concentration of serum creatinine.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, definition, classification, diagnostics.

Проблема острых повреждений почек – одна из самых актуальных для современной нефрологии и медицины в целом. Острая почечная недостаточность (ОПН) широко распространенное и потенциально чрезвычайно опасное состояние, с которым может столкнуться врач практически любой специальности. До настоящего времени большинство вопросов, касающихся диагностики

и в особенности лечения ОПН, остаются нерешенными [1].

До сих пор отсутствовали общепринятые подходы к определению и критериям оценки тяжести ОПН. В англоязычной нефрологической литературе фигурировало более 30 определений острой почечной недостаточности [2]. Такая ситуация не позволяла дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. Заболеваемость ОПН, по данным ряда разработок, варь-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус; тел.: (812)-3463926; факс: (812)-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

ировала от 1 до 31%, а летальность составляла от 19 до 83% [2].

ОПН чаще всего определяли как «внезапное и устойчивое снижение функции почек» [2,3]. Основные вопросы, которые вытекают из данного определения, остаются следующими:

- Что значит «внезапное»?
- Что значит «устойчивое»?
- О какой, конкретно, «функции» почек идет речь?

В отношении последнего вопроса следует иметь в виду, что почка выполняет в организме очень большое число функций. Подавляющее большинство из них направлено на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма, то есть гомеостаз. Выполнение гомеостатических функций почек обеспечивается интратенальными процессами: гломерулярной ультрафильтрацией, канальцевой реабсорбцией, канальцевой секрецией, синтезом биологически активных веществ и некоторыми другими.

В настоящее время разработано очень много способов, позволяющих оценивать возможности почек по выполнению той или иной функции у человека. Однако подавляющее большинство этих методов из-за сложности, дороговизны и организационных проблем не применимо в широкой клинической практике, особенно у больных с ОПН, часто находящихся в критическом состоянии [6]. У таких пациентов для оценки тяжести повреждения почек приходится прибегать к наиболее простым и необременительным для больного и персонала способам: измерению объема мочи (диуреза), концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) и, в ряде ситуаций, клиренсу креатинина (*Ccr*).

Так или иначе нетерпимость сложившегося положения в отношении определения и стратификации тяжести ОПН требовала какого-то решения, которое соответствовало бы современным представлениям о физиологии и патофизиологии почек и, самое главное, возможностям реальной клинической практики. Попытка поиска такого решения предпринята группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), а позже – Acute Kidney Injury Network (AKIN). Результаты их работы оказались во многом сходными с итогами деятельности участников комитетов K/DOQI и KDIGO, разработавших концепцию хронической болезни почек и предложивших принципы стратификации тяжести данного состояния [4,5].

Величина объема мочи – интегральная, но довольно мало специфичная характеристика функционального состояния почек, поскольку зависит от целого ряда экстраренальных и ренальных факто-

ров. Однако если у взрослых людей диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается **олигоурия** (выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела) [3]. Появление олигоурии является несомненным признаком тяжелого поражения почек [2,3]. Кроме того, при остром повреждении почек изменения объема мочи могут проявляться задолго до того, как отреагируют другие общепринятые маркеры ренальной дисфункции, например *Scr* [6].

Концентрация креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина являются наиболее распространенными тестами функционального состояния почек в клинике. Они, в целом, отражают величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на серьезные недостатки и существенные ограничения, в клинической практике эти параметры (особенно *Scr*) не имеют альтернатив для оценки почечной функции в острой ситуации [3]. При этом приходится учитывать, что возможность использования более надежных методов определения СКФ, связанных с введением экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, полифруктозан, ЭДТА, ДТПА, рентгеновские контрасты), в силу сложности, трудоемкости, длительности и высокой стоимости у пациентов с ОПН, особенно находящихся в критическом состоянии, близка к нулю [3].

Не исключено, что более реальной альтернативой *Scr* или клиренсу креатинина в перспективе может послужить цистатин С. Есть и данные о том, что при остром повреждении почек сывороточный уровень цистатина С может превосходить *Scr* в качестве раннего детектора снижения СКФ [1,7]. Однако, с клинических позиций, место цистатина С в качестве индекса тяжести почечной дисфункции как при остром [1], так и хроническом [8] повреждении почек в настоящее время не определено. Кроме того, широкому внедрению этого параметра в практику может воспрепятствовать высокая стоимость тест-систем для его измерения (см. далее).

Как бы то ни было, в практике ведения пациентов с ОПН необходимость точного определения значения СКФ возникает довольно редко. Гораздо более важным представляется оценка того, остается функция почек стабильной или имеет тенденцию к улучшению или ухудшению. В такой ситуации измерения *Scr* оказываются вполне приемлемым клиническим тестом [3].

В настоящее время в литературе обсуждается и возможность использования, по крайней мере, для прогнозирования развития и исходов ОПН некоторых других биомаркеров. Обычно они представ-

**Биомаркеры, использование которых рекомендуется
для дифференциальной диагностики некоторых форм ОПП [10]**

Показатель	Кардиохирургия	Рентгенконтрастная нефропатия	Сепсис	Трансплантация почки
НГАЛ ИЛ-18 КИМ-1	Через 2 ч Через 6 ч Через 12 ч	За 1–2 сут до Не повышается Не тестировался	За 2 сут до За 2 сут до Не тестировался	12–24 ч после 12–24 ч после Не тестировался

ляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек и в условиях острого повреждения этого органа, в повышенных количествах выделяющихся в мочу. К ним относятся интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1, нейтрофил-гелатиназа ассоциированный липокалин, Na^+/H^+ -обменник типа 3 (NHE-3), ряд ферментов, в норме обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев и некоторые другие показатели [1,7].

Старая медицинская аксиома гласит, что лучшее состояние лучше предупредить, чем лечить. В связи с этим ведутся активные поиски диагностических тестов, которые бы позволили выявлять ОПП с такой же достоверностью и так рано, как увеличение уровня тропонина при остром инфаркте миокарда. Ряд из перечисленных выше показателей к настоящему времени рассматриваются в качестве кандидатов на роль «золотого стандарта». Условно эти тесты можно распределить на три группы [9].

- Тесты для ранней диагностики:

- а) в сыворотке крови повышение уровня цистатина С; пропредсердного натрийуретического пептида; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; CD11b-нейтрофилов;

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

- Тесты для дифференциальной диагностики:

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

- б) в моче повышение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, ИЛ-18, N-ацетил-глюкозаминидазы, α_1 -микроглобулина, молекулы повреждения почек-1, матриксной металлопротеиназы-9, изоформы-3 NHE-3.

- Тесты для определения вероятности неблагоприятного исхода:

- а) в сыворотке крови повышение уровня цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для

Таблица 1
типазой нейтрофилов для решения вопроса о необходимости заместительной почечной терапии, а также ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 как прогностических маркеров увеличения риска смерти;

б) в моче повышение

уровня цистатина С; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; α_1 -микроглобулина; N-ацетил-глюкозаминидазы; ЛДГ; молекулы повреждения почек-1 для решения вопроса о необходимости заместительной почечной терапии, а также липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов; ИЛ-18; молекулы повреждения почек-1; N-ацетил-глюкозаминидазы как прогностических маркеров увеличения риска смерти (табл. 1).

В настоящее время ведутся разработки специальной панели биомаркеров, которая бы позволила осуществить раннюю диагностику, дифференциальную диагностику, оценку необходимости ЗПП и прогноза ОПП. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные основаны на одномоментном обследовании относительно небольших групп, клинически весьма неоднородных. Для внедрения конкретных комбинаций биомаркеров необходимы дополнительные исследования. В любом случае можно считать, что клиническое значение этих показателей только начинает оцениваться.

В силу обстоятельств, кратко упомянутых выше, эксперты ADQI при разработке определения и стратификации тяжести ОПП справедливо сочли необходимым ориентироваться на простые и доступные показатели. Ими было предложено следующее определение ОПП – *«внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе»* [3]. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 мес, может рассматриваться как «острая». Обычно развитие ОПП происходит в течение 1–7 суток. Критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [3].

Рассматривая проблему определения и стратификации тяжести ОПП, эксперты ADQI исходили из ряда принципов:

- изменения функции почек должны отсчитываться от определенного базального уровня;

- должна быть учтена возможность острого ухудшения функции почек у пациентов с уже существующей хронической почечной дисфункцией («ОПП на ХПН»);

Таблица 2

RIFLE-классификация

Класс	СКФ-критерии	Критерии диуреза	Специфичность/чувствительность
R (риск)	Нарастание $Scr \times 1,5$ или снижение СКФ более чем на 25%	$<0,5$ мл/кг/ч $\times 6$ ч	Высокая чувствительность
I (повреждение)	Нарастание $Scr \times 2$ или снижение СКФ более чем на 50%	$<0,5$ мл/кг/ч $\times 12$ ч	
F (недостаточность)	Нарастание $Scr \times 3$ или снижение СКФ более чем на 75% или $Scr > 4$ мг/дл (>354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием $>0,5$ мг/дл (>44 мкмоль/л)	$<0,3$ мл/кг/ч $\times 24$ ч или анурия $\times 12$ ч	Высокая специфичность
L (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель		
E (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес		

Примечание. Данная классификационная система включает отдельные критерии для креатинина и объема мочи (ОМ). Во внимание должны приниматься значения критериев, которые приводят к выбору наиболее тяжелого класса повреждения почек. Следует иметь в виду, что при исходно повышенной концентрации сывороточного креатинина F класс диагностируется и в тех случаях, когда нарастание Scr не достигает трехкратного превышения над базальным уровнем. В такой ситуации должно происходить быстрое повышение Scr более чем на 44 мкмоль/л, до значений этого параметра свыше 354 мкмоль/л. Обозначение RIFLE-FC должно использоваться в случае «ОПН на ХПН». Аналогичным образом, если класс F диагностируется на основе ОМ-критериев, обозначение RIFLE-FO должно применяться при наличии олигоурии. «Высокая чувствительность» означает, что большинство пациентов с такими признаками попадает в группы больных с умеренной выраженностью почечной дисфункции, возможно, даже без истинной почечной недостаточности (низкая специфичность). При «высокой специфичности» практически нет сомнений в наличии тяжелого повреждения почек, хотя у ряда больных оно может быть не диагностировано [2,3,6].

- критерии диагностики и оценки тяжести ОПН должны быть легко применимы в различных клинических центрах;

- должны быть определены чувствительность и специфичность этих критериев.

Система таких критериев, предложенная экспертами ADQI, получила аббревиатуру RIFLE (rifle – винтовка, *англ*): Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss (утрата функции почек), ESKD (end stage renal disease – конечная стадия болезни почек; терминальная почечная недостаточность – ТПН – по отечественной терминологии).

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПН необходимо обратить внимание на «базальный уровень функции почек». В основном это относится к проблеме оценки СКФ. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на острое повреждение почек исходные уровни ни Scr , ни СКФ не известны. В данной связи эксперты ADQI предложили простой и оригинальный выход. Как уже отмечалось выше, на практике для оценки СКФ при ОПН реально использовать значения концентрации сывороточного креатинина, Scr , в свою очередь, зависит и от ряда экстраренальных факторов. Поэтому, зная величины этих факторов, можно рассчитать значения концентрации креатинина в сыворотке крови. Базой для таких расчетов послужили результаты хорошо известного исследования Modification

of Diet in Renal Disease (MDRD). Напомним, что в данной разработке были выведены ряд эмпирических формул, позволяющих с той или иной степенью надежности вычислять уровень СКФ, исходя, например, из значений концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы пациента («краткая» формула MDRD) [4]. Очевидно, однако, что если знать (или задать) значение СКФ, то можно решить и обратную задачу: вычислить величину Scr , соответствующую определенному уровню СКФ. В качестве такого заданного уровня СКФ экспертами ADQI было принято ее значение 75 мл/мин [3]. Не обсуждая подробно мотивы выбора именно такой величины СКФ, отметим только, что ее обоснованность получила подтверждение в целом ряде последующих исследований, результаты которых, в частности, суммированы в одном из наших сообщений [9]. Поскольку на практике, особенно при ведении пациентов с острым повреждением почек зачастую находящихся в тяжелом или критическом состоянии, врачам обычно не до подобных перерасчетов, эксперты ADQI составили готовую таблицу, которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных величинах Scr (см. табл. 2).

Другую важную проблему составляет острое ухудшение функции почек у пациентов с предсуществующей почечной патологией («ОПН на ХПН»). Как справедливо отметили эксперты ADQI, очень часто получить однозначный ответ

Таблица 3
Оценка «базальных» значений *Scr* (мкмоль/л), соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м² (по **Bouman**)

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

Примечание. В отличие от оригинала приведены значения *Scr* только для лиц европеоидной (кавказской) расы.

на вопрос, есть ли данное состояние, весьма не просто. Особенно это касается случаев, когда исходный уровень *Scr* (что чаще всего и бывает на практике) не известен. Мало здесь поможет и расчетное базальное значение сывороточного креатинина (см. табл. 3), поскольку оно может сильно отличаться от истинного. Нельзя ориентироваться и только на относительное нарастание *Scr*. Поэтому в таких ситуациях приходится опираться на сочетание относительных и абсолютных критериев (см. примечание к табл. 2). Как бы то ни было, острое нарастание *Scr*, по крайней мере, на 44 мкмоль/л до уровня свыше 354 мкмоль/л, может служить основанием для идентификации пациентов с ОПН, у которых исходный уровень сывороточного креатинина не нормален [3].

Как показали результаты ряда исследований, система критериев RIFLE неплохо зарекомендовала себя на практике, хотя бы в отношении предсказания исходов у пациентов с ОПН [1,2,7]. В то же время, использование данной системы натолкнулось и на ряд проблем. В частности, во многих исследованиях было показано, что даже минимальные изменения *Scr* (менее чем 44 мкмоль/л) ассоциируются с нарастанием смертности у госпитализированных больных [10]. Кроме того, встретились определенные трудности при оценке тяжести повреждения почек в конкретный момент времени у конкретного пациента. Например, при нарастании концентрации сывороточного креатинина у больного могли последовательно выявляться стадии ОПН от R до F [7]. Наконец, подчеркнем очень существенный, с нашей точки зрения, момент, как отметили эксперты ADQI, «*критерии ОПН [RIFLE-критерии, авт.] могут применяться ко всем формам ОПН у пациентов, находящихся в критических состояниях, за исключением первичных заболеваний почек, таких как гломерулонефриты*» [3]. Понятно, что такой подход, хотя и оправданный теми позициями, из которых исходили эксперты ADQI, не может удовлетворить

нефрологическое сообщество, поскольку исключает из рассмотрения большой объем острых повреждений почек, возникающих на фоне их первичной паренхиматозной патологии («ренальная ОПН»).

При обсуждении имеющихся проблем участниками группы ADQI, представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского Общества Интенсивной Терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) в 2004 г. было предложено концепция «*острого повреждения почек*» (ОПП – acute kidney injury – AKI). При этом ОПП рассматривалось, как более широкое понятие, чем собственно ОПН [10]. Там же было создано сообщество экспертов различных специальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП. Согласно заключению экспертов AKIN, диагноз ОПП может устанавливаться *при быстром (в течение 48 ч) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений *Scr* на 26,4 мкмоль/л или более, относительном повышении концентрации сывороточного креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня) или снижении объема мочи (документированная олигоурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч)* [10]. При этом требуется, как минимум, двукратное определение *Scr* в течение 48 ч.

Экспертами AKIN также была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE (табл. 4).

Данная система, основанная на изменениях *Scr* и (или) объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы острого повреждения почек. В то же время, категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с критериями диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE – соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN.

Соглашаясь с такой трактовкой, заметим, что она по-прежнему ориентирована на больных с острыми вторичными почечными повреждениями и, по сути, представляет собой систему стратифика-

Таблица 4

Стадии острого повреждения почек по AKIN

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

Таблица 5

Факторы риска ОПП**Наличие ХБП любой этиологии**

Пожилой возраст
 Диабет
 Аутоиммунные болезни
 Инфекции и обструкция мочевых путей
 Нефротоксины (в том числе нефротоксические лекарства)
 Сепсис
 Травма
 Шок
 Множественная миелома
 Гемотрансфузии
 Заболевания печени
 Нарушения гемокоагуляции
 Беременность
 Дизэлектrolитемии
 Инфаркт миокарда
 Сердечная недостаточность
 Кардиохирургические вмешательства
 Гиповолемия
 Гипоальбуминемия
 Расовые особенности

ции тяжести острой почечной дисфункции, но не охватывает случаи острых повреждений почек на фоне их первичных паренхиматозных заболеваний. Это, на наш взгляд, расходится с самой концепцией ОПП. Такая точка зрения, по-видимому, разделяется и авторами главы, посвященной острому

повреждению почек, в последнем издании руководства под редакцией В.М. Brenner [11], а также некоторыми другими исследователями данной проблемы. Например, в своей весьма обстоятельной работе S.S. Waikar и соавт. [1] отметили, что «**снижение СКФ** не всегда наблюдается даже в случаях **тяжелого паренхиматозного повреждения почек** [выделено нами, авт.], что, например, может иметь место при волчаночном нефрите». В то же время редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной [почечной – авт.] патологии, в частности, при некоторых вариантах «преренальной» азотемии. Отсюда следует то, что замена привычного термина «ОПН» на «ОПП» может не иметь существенного смысла, поскольку диагностические критерии AKIN построены сугубо на функциональных параметрах.

В свое время мы предложили незначительную модификацию данной классификационной системы, которая на наш взгляд могла снять отмеченное выше противоречие.

Во-первых, мы исходили из того, что стоит конкретизировать определение ОПП, четкой редакции которого по признанию самих разработчиков данной концепции пока не предложено [10]. Мы пред-

Таблица 6

Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП

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

Примечание. *Применяются при ОПП на фоне первичных паренхиматозных заболеваний почек. Для оценки СКФ следует использовать клиренс креатинина (в случае необходимости при краткосрочном сборе мочи), но не «расчетные» методы (MDRD, Cockcroft–Gault и др.).

Таблица 7

Исходы ОПП

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек
Выздоровление с де-фектом	а) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (СКФ < 89 > 15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

ложили под ОПП понимать *острое (часы недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек.*

Во-вторых, целесообразно отдельно рассматривать факторы риска ОПП (табл. 5).

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

В-четвертых, стоит отдельно рассматривать исходы ОПП. Исходя из высказанных соображений, модифицированная классификационная система ОПП могла выглядеть следующим образом (табл. 6).

При этом исходы ОПП могут быть представлены в следующем виде (табл. 7).

Как отмечали сами авторы, предложившие систему AKIN, она не идеальна и возможности ее клинического использования должны пройти проверку в дальнейших исследованиях. Результаты некоторых из них уже опубликованы, однако, давать им окончательную оценку, по-видимому, еще рано [12,13]. Мы полагаем, что рассмотренные принципы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек с теми изменениями и дополнениями, которые предложены выше, могут быть использованы в практике отечественной нефрологии и интенсивной терапии. Однако недавно появились результаты разработок, которые позволяют существенно иначе рассмотреть проблему определения, стратификации тяжести диагностики и дифференциальной диагностики ОПП.

S.S. Waikar и J.W. Bonventre [15] провели математический анализ динамики *Scr* в зависимости от исходного состояния функции почек (стадии ХБП), используя двухкамерную и однокамерную модели клиренса. В итоге своих разработок они пришли к выводу о том, что при стратификации тяжести ОПП следует ориентироваться не на относительные, а на абсолютные изменения *Scr* во вре-

мени. На этой основе они предложили следующую градацию стадий ОПП:

- Стадия 1

Нарастание *Scr* на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) за 24 ч или 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) за 48 ч. При этом увеличение концентрации сывороточного креатинина за 24 ч ассоциируется со снижением его почечного клиренса на 19–29%, а за 48 ч. – на 19–39%.

- Стадия 2

Нарастание *Scr* на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) за 24 ч или 1,0 мг/дл (88,4 мкмоль/л) за 48 ч. При этом увеличение концентрации сывороточного креатинина за 24 ч ассоциируется со снижением его почечного клиренса на 30–43%, а за 48 ч – на 34–50%.

- Стадия 3

Нарастание *Scr* на 1,0 мг/дл (88,4 мкмоль/л) за 24 ч или 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л) за 48 ч. При этом увеличение концентрации сывороточного креатинина за 24 ч ассоциируется со снижением его почечного клиренса на 57–65%, а за 48 ч – на 49–68%.

Результаты, полученные S.S. Waikar и J.W. Bonventre [15], навели нас на мысль провести собственный анализ данной проблемы. При этом, в отличие от наших американских коллег, которые пользовались общепринятыми умозрительными и

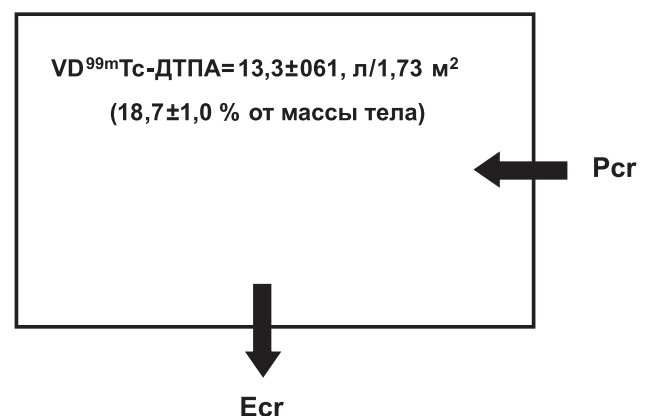


Рис. 1. Масс-баланс креатинина с позиций однокамерной модели клиренса, применительно к использованному дизайну исследования. *Pcr* – продукция креатинина; $VD^{99mTc-ДТПА}$ – объем распределения $^{99m}Tc-ДТПА$; $Ecr = Ccr \times Scr = Pcr$.

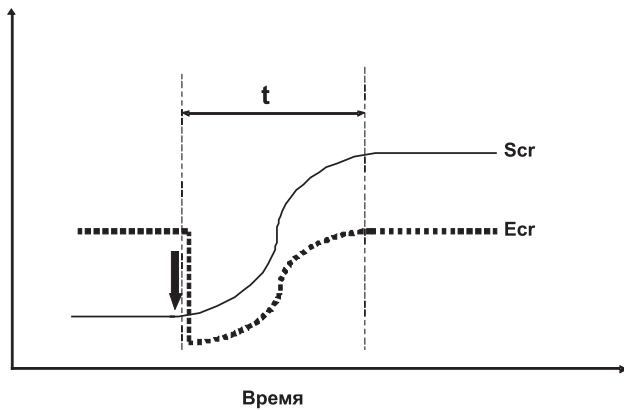


Рис. 2. Схема взаимоотношений между концентрацией креатинина в сыворотке крови (Scr) и экскрецией креатинина (Ecr) после внезапного резкого снижения СКФ (жирная стрелка). t – время достижения «плато».

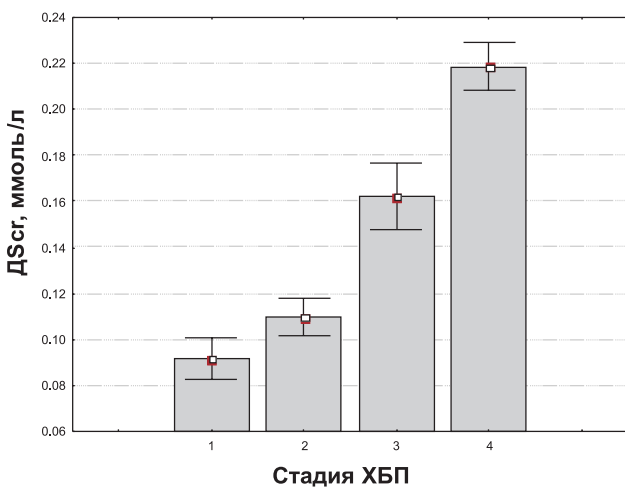


Рис. 3. Ожидаемый абсолютный прирост Scr до достижения «плато». Достоверность различий: $p_{1-3}=0,0003$; $p_{1-4}=0,00007$; $p_{2-3}=0,003$; $p_{2-4}=0,0004$.

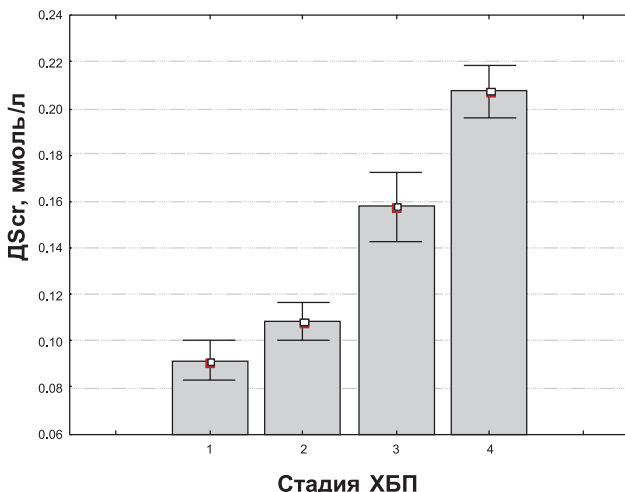


Рис. 4. Ожидаемый абсолютный прирост Scr за 24 ч. Достоверность различий: $p_{1-3}=0,0006$; $p_{1-4}=0,0002$; $p_{2-3}=0,005$; $p_{2-4}=0,001$.

усредненными данными об объемах жидкостных пространств организма, скорости продукции креатинина и т.д., мы располагали сведениями о величине объема внеклеточной жидкости (определенному по пространству распределения ^{99m}Tc -ДТПА)

и суточной экскреции креатинина у 55 пациентов с различными стадиями ХБП (рис.1).

Для каждого пациента, включенного в исследование, были рассчитаны значения концентрации сывороточного креатинина, которые следовало бы ожидать при одномоментном, устойчивом снижении Scr на 50% от исходного уровня. Ожидаемые величины Scr вычислялись в интервале одной минуты после снижения клиренса креатинина. При этом предполагалось, что в течение этой минуты уровни экскреции и концентрации креатинина в сыворотке крови остаются стабильными. По сути, мы исследовали изменения Scr во времени, исходя из той же однокамерной модели клиренса, но только численными методами (см. рис. 1). Необходимыми условиями для изучения параметров данной модели служит то, что падение клиренса креатинина происходит внезапно (в принятом нами дизайне в два раза) и далее остается неизменным в течение всего периода исследования. Кроме того, обязательно было принять во внимание то, что продукция креатинина в этой ситуации остается стабильной и, естественно, равна его экскреции в исходный (нулевой) момент времени (см. рис. 1, 2). Величина объема внеклеточной жидкости (объем распределения ^{99m}Tc -ДТПА) за весь период расчетов также считалась неизменной.

Как и следовало ожидать, результаты наших расчетов полностью подтвердили представления (ставшие уже практически классическими) о том, что при принятых условиях (стабильность продукции, объема внеклеточной жидкости и СКФ после ее резкого снижения) через определенное время Scr достигает «плато» (см. рис. 2). При этом уровень экскреции данного метаболита постепенно восстанавливается до исходного уровня (за счет нарастания Scr , несмотря на стойкое снижение СКФ – см. рис. 1, 2). Иначе говоря, в таком случае восстанавливается баланс между продукцией и экскрецией креатинина при более высоких величинах концентрации данного метаболита в сыворотке крови.

На основе принятой математической модели, оказалось возможным рассчитать ожидаемые значения Scr через 24 ч (Scr_{24}), 48 ч (Scr_{48}) и при достижении «плато» (Scr_{Pl}). Отсюда легко вычислить значения абсолютных (ΔScr_{24} , ΔScr_{48} , ΔScr_{Pl} , ммоль/л) и относительных приростов (ΔScr_{24} , ΔScr_{48} , ΔScr_{Pl} , %) за соответствующий интервал времени у каждого конкретного пациента.

Дальнейший анализ наших данных показал, что средние ожидаемые значения абсолютного прироста Scr до достижения «плато» (рис. 3), за 24 (рис.

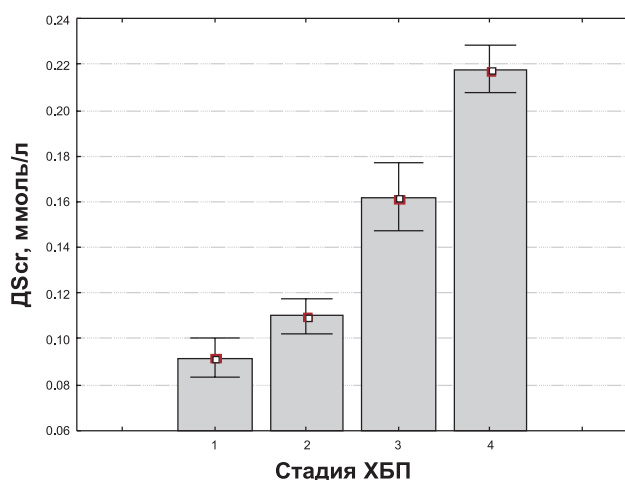


Рис. 5. Ожидаемый абсолютный прирост *Scr* за 48 ч. Достоверность различий: $p_{1-3}=0,0003$; $p_{1-4}=0,00008$; $p_{2-3}=0,0003$; $p_{2-4}=0,0004$.

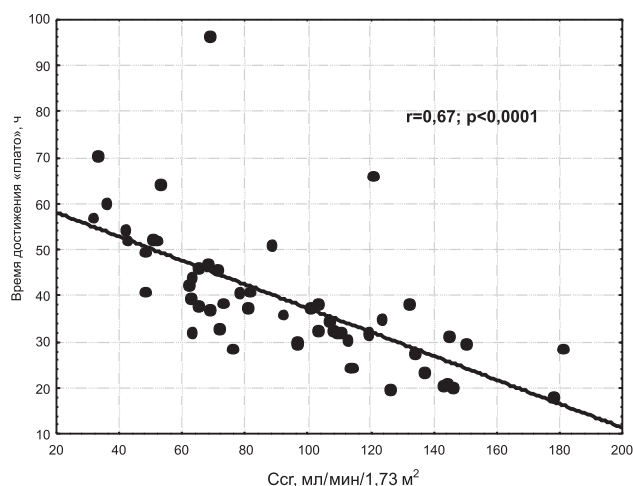


Рис. 7. Зависимость между *Scr* и временем достижения «плато».

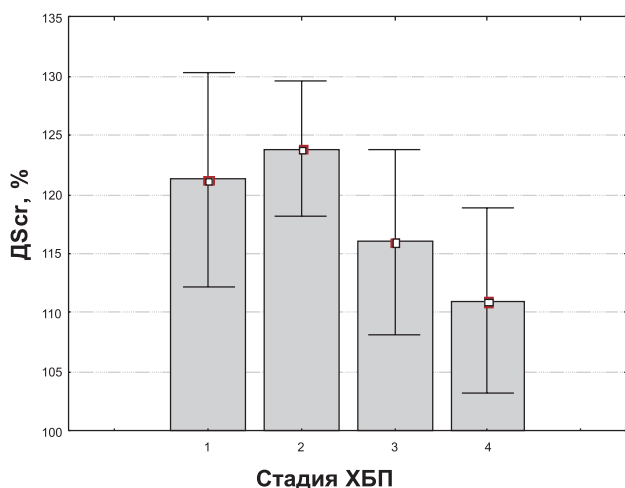


Рис. 6. Ожидаемый относительный прирост *Scr* до достижения «плато». Различия между всеми стадиями ХБП не достоверны.

4) и 48 ч (рис. 5) у пациентов с ХБП 3-й – 4-й стадии достоверно выше, чем у больных с мало нарушенной функцией почек (стадии ХБП 1 и 2).

расчете их во временном интервале до достижения «плато» (рис. 6).

Совершенно аналогичные результаты были получены и при вычислении $\Delta Scr_{24\%}$, $\Delta Scr_{48\%}$.

С другой стороны, корреляционный анализ показал тесную высоко достоверную обратную взаимосвязь между исходным уровнем *Scr* и временем достижения «плато» (рис. 7).

Эти результаты свидетельствуют о том, что временной интервал достижения «плато» находится в обратной зависимости от стадии ХБП и согласуется с данными S.S. Waikar и J.W. Bonventre [15].

Далее мы пересчитали средние абсолютные и относительные изменения *Scr* за сутки, исходя из исходного состояния функции почек (стадии ХБП). При таком методе анализа оказалось, что средние ожидаемые абсолютные значения прироста *Scr* не зависят от исходного состояния функции почек (стадии ХБП), тогда как среднесуточные величины $\Delta Scr\%$ у пациентов с третьей-четвертой стадией ХБП достоверно ниже, чем у больных с мало нарушенной исходной функцией почек (табл. 8).

Таблица 8

Ожидаемый среднесуточный прирост *Scr* при мгновенном снижении СКФ на 50% в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	n	Среднесуточный прирост <i>Scr</i> , ммоль/л/сут ($\bar{X} \pm m$)	Среднесуточный прирост <i>Scr</i> , % ($\bar{X} \pm m$)
1	13	76,4 $\pm$ 5,7	103,2 $\pm$ 11,1
2	17	85,1 $\pm$ 8,1	95,5 $\pm$ 10,8
3	21	93,8 $\pm$ 10,7	67,2 $\pm$ 6,4
4	4	94,5 $\pm$ 10,0	47,7 $\pm$ 4,8
Достоверность различий	-	Различия между всеми стадиями ХБП не достоверны	$p_{1-3}=0,008$ $p_{1-4}=0,01$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,02$

Исследование динамики ожидаемых относительных значений прироста *Scr* дало другую картину. Оказалось, что эти значения достоверно не различаются в зависимости от стадии ХБП при

растания после резкого одномоментного снижения СКФ у пациентов с хронической предрасполагающей дисфункцией почек требуют проверки в прямых клинических наблюдениях.

В любом случае и наши данные, и результаты наших американских коллег в отношении абсолютных и относительных приростов концентрации сывороточного креатинина, а также темпов его на-

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):844-861
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3): R73
3. Bouman C, Kellum JA, Lamiere N, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002
4. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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):R204-212
7. Melnikov VY, Molitoris BA. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(4): 537-544
8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005; 9(3): 16-27
9. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2):481-490
10. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2(4): 387-398
11. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006;10(4):7-17
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31
13. Clarkson MR, Fridewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, ed. *The kidney*, 8th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia e.a., 2008; 943-986
13. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(5):1397-1403
14. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5):1569-1574
15. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009 20(3): 672-679

Поступила в редакцию 16.06.2009 г.
Принята в печать 13.07.2009 г.