

## ■ ОБЗОРЫ

### Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза

*Миронов П.И.*

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

Почечная дисфункция – одно из наиболее частых патологических состояний у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), формирование которого зачастую определяется как стартовый компонент синдрома мультиорганной дисфункции (МОД). Поскольку для лечения острой почечной недостаточности не существует специфической терапии, решающее значение имеет её предотвращение. Длительное время в клинической практике не существовало как общепринятой дефиниции почечной несостоятельности, так и оценки потенциала риска развития и/или её прогрессирования. В настоящий момент корректная идентификация данного патологического синдрома в интенсивной терапии постепенно начинает ассоциироваться с термином «острое повреждение почек» (ОПП). В 2005 г. в Амстердаме на учредительной конференции Acute Kidney Injury Network (AKIN) инициативная группа, состоявшая из специалистов в области интенсивной терапии и нефрологии, определила ОПП как “быстрое (в течение 48 ч) снижение почечной функции, выраженное в абсолютном повышении уровня сывороточного креатинина (СК)  $\geq 0,3$  мг/дл, уровня СК  $\geq 50\%$  (1,5-кратное от исходного) или снижение объёма мочи (документированная олигурия  $< 0,5$  мл/кг·ч более 6 ч)” [75]. В то же время данная терминология нуждается в скрупулёзном сопоставлении с реальными условиями клинической действительности ОИТ.

#### Проблемы дефиниции острого повреждения почек

Ещё недавно не было консенсуса относительно того, как лучше измерять функцию почек, какие маркёры наиболее точно ее отражают и какова их способность дискриминировать норму от патологии. Одновременно обнаруживалось более

30 различных определений ОПП [47]. В большинстве случаев это разнообразные точки разделения биохимических критериев или определение ОПП как потребность в диализе. Разнообразие диагностических критериев могло служить причиной широкого разброса данных по частоте развития ОПП от 1 до 31% [16, 27, 101] и ассоциированной летальности от 19 до 83% [35, 47, 72, 73, 101]. Ясно, что несмотря на различия в тяжести болезни (исходное, нозокомиальное или развившееся у пациентов в критическом состоянии) и уровня оказания помощи (стационар первичной помощи или специализированный центр), подобные различия в заболеваемости и прогнозе выживаемости усиливались из-за недостатка в универсальном определении ОПП. Недавно опубликованные данные об эпидемиологии и исходах ОПП [6, 103, 108, 110] в определенной мере отражают изменения дефиниции почечной недостаточности в различные временные интервалы [52]. В последние годы проведено несколько клинических исследований, имевших целью снизить ОПП-ассоциированную заболеваемость и летальность [39, 57, 78], но в большинстве из хорошо спланированных испытаний была доказана неэффективность фармакологических средств с обещающими доклиническими характеристиками [28, 48]. Поскольку в будущем, вероятно, расширится выбор лечебных технологий, разработка панели маркёров для раннего определения ОПП является ключевой задачей.

#### Распространенность и исходы острого повреждения почек в ОИТ

Систематизированный анализ 80 исследований за 1970-2004 гг. показал, что несмотря на прогресс в лечении ОПП, летальность за последние 50 лет остаётся неизменной – на уровне 50%

[110]. По поводу долговременной выживаемости важные результаты получили Ahlstrom A. et al. [2] и Schiffl H., Fischer R. [89]: в первый год умирает 18% выживших пациентов, а к концу 5-го года остаётся в живых только 25-30% когорты. Что касается нефатальных исходов ОПП, то традиционно считалось, что у выживших пациентов почечная функция восстанавливается почти полностью [6]. Два проспективных исследования Schiffl H. [88] и Uchino S. et al. [96] подтвердили:

если пациенты с предшествовавшей нормальной функцией почек переживали критическое состояние, то подавляющее большинство из них не нуждались в долговременной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Противоречивые данные существуют относительно качества жизни выживших пациентов, связанного со здоровьем: оно было сопоставимым [49, 64] или, наоборот, значительно сниженным [2] по сравнению с генеральной популяцией.

Таблица 1

**Результаты изучения инцидентов и исходов ОПП у пациентов отделений интенсивной терапии**

Авторы	Длительность наблюдения, центры	Число больных	Критерии	Причины по частоте встречаемости	Частота случаев, %	Частота смерти, %
Bagshaw et al. [6]	10 лет, МЦ, Австралия	4754	Креатинин/олигурия	НС	5,2	42,7**
Bell et al. [8]	6 лет, ОЦ, Швеция	207	Диализ	НС	2,5	50,2**
Brivet et al. [12]	6 мес., МЦ, Франция	360	Креатинин	Сепсис, гипотония, нефротоксин	НС	58,3**
Cho et al. [20]	31 мес., МЦ, США	398	Креатинин	НС	НС	48,7***
Clermont et al. [21]	10 мес., ОЦ, США	254	Креатинин	НС	17,2	57,0**
Cole et al. [23]	3 мес., МЦ, Австралия	116	Диализ	Сепсис, ишемия, рабдомиолиз	13,4†	49,2**
Cruz et al. [25]	3 мес., МЦ, Италия	234	RIFLE	ПреР, сепсис, ишемия	10,8	36,3*
Guerin et al. [35]	12 мес., МЦ, Франция	1086	Креатинин/олигурия/диализ	Ишемия, смешанная, преР	7,7	65,9**
Hegarty et al. [37]	6 нед., МЦ, Великобритания	28	Креатинин/диализ	Рен, преР, постР	12,5‡	35,7****
Hoste et al. [41]	16 мес., ОЦ, Бельгия	185	Креатинин	Сепсис, нефротоксин	16,2	56,7**
Mehta et al. [68]	31 мес., МЦ, США	618	Креатинин	Неизвестная, нефротоксин, гипотензия	НС	37,0**
Metcalfe et al. [70]	11 нед., МЦ, Великобритания	85	Диализ	Сепсис, операция, обструкция	13,1‡	73,5****
Metnitz et al. [71]	24 мес., МЦ, Австрия	839	Диализ	НС	4,9	62,8**
Schiffl [88]	11 лет, ОЦ, Германия	425	Диализ	Ишемия, сепсис, нефротоксин	НС	46,8**
Silvester et al. [92]	3 мес., МЦ, Австралия	299	Диализ	НС	8†	46,8**
Uchino et al. [96]	16 мес., 23 страны!!	1738	Мочевина/ олигурия/ диализ	Сепсис, операция, гипотензия	5,7	60,3**

!!Австралия, Азия, Ближний Восток, Европа, Россия, Северная и Южная Америка.

‡на 100 000 населения в год; †на 100000 взрослых в год; \*реанимационная летальность; \*\*госпитальная летальность; \*\*\*30-суточная летальность; \*\*\*\*90-суточная летальность.

ОЦ – одноцентровое; МЦ – мультицентровое исследование; НС – нет сведений; преР – преренальная; Рен – ренальная; постР – постренальная

Крайне немногочисленны исследования по выяснению временного и географического тренда заболеваемости и летальности. В ряде случаев исследования ограничивались единичными центрами и сравнением двух дискретных временных периода, разделённых на несколько лет [46, 98]. В трех эпидемиологических исследованиях с использованием больших административных баз данных показаны схожие паттерны возрастающей заболеваемости: с 4,8 до 5,6% от всех госпитализаций [6]; с 15 до 35 на 1 000 госпитализаций

[108] и с 61 до 288 на 100 000 населения [103] и снижающейся летальности: ежегодно на 3,4%; с 49,7 до 40,3% и с 40,4 до 20,3% соответственно. Общим относительным недостатком этих работ было то, что они сфокусированы на общую популяцию больных, а не на пациентов, госпитализированных в ОИТ. Известно, что у пациентов поливалентных ОИТ развитие ОПП ассоциировано с органной дисфункцией, сепсисом и другими осложнениями (табл. 1).

Таблица 2

### Факторы риска смерти критических пациентов по результатам многофакторного анализа

Авторы	Число больных	Летальность, %	Критерии	Факторы риска в соответствии с перечнем авторов
Arnaoutakis et al. [5]	267	НС	RIFLE	Возраст, классы RIFLE, инсульт
Bell et al. [8]	207	50,2	Диализ	Классы RIFLE (недостовверные факторы: возраст, пол, баллы APACHE II, сахарный диабет)
Chertow et al. [14]	132	69,7	Диализ	ИВЛ, опухоль, нереспираторная ОД
Chertow et al. [16]	256†	36,3	Креатинин	Мужской пол, ИВЛ, олигурия, инфаркт миокарда, инсульт / судороги, гипертензия, уровень бикарбоната
Chertow et al. [17]	618	37,0	Креатинин	Возраст, олигурия, печеночная и дыхательная ОД, сепсис, тромбоцитопения
Coca et al. [22]	81	НС	RIFLE	Возраст, площадь ожога, ожог дыхательных путей, класс RIFLE
Cruz et al. [25]	234	42	RIFLE	Классы RIFLE, сепсис, диализ
Guerin et al. [35]	1086	65,9	Креатинин/ Олигурия	Возраст, баллы SAPS II, число эпизодов ОПП, статус хронических заболеваний, диализ, ишемия
Hoste et al. [41]	185	56,7	Уровень СК	Возраст, вазопрессоры, диализ
Jacka et al. [45]	116	59,1	Диализ	Возраст, pH крови
Lins et al. [60]	197	50,5	Креатинин	Возраст, гипоальбуминемия, протромбиновое время, ИВЛ, сердечная ОД, гипербилирубинемия, сепсис, гипотензия
Lopes et al. [63]	126	46,7	RIFLE	Возраст, площадь ожога, классы RIFLE
Mehta et al. [65]	166	56,6	Диализ	Печёночная ОД, > 100 баллов APACHE III, ≥ 4 ОД
Mehta et al. [66]	605	51,9	Креатинин	Возраст, мужской пол, респираторная, печеночная, гематологическая ОД, уровни креатинина, мочевины, диурез, ЧСС
Metnitz et al. [71]	839	62,8	Диализ	ИВЛ, вазопрессоры, сердечно-лёгочная реанимация, метаболический ацидоз / алкалоз
Osterman, Chang [75]	15019	36,1	RIFLE	Возраст, баллы APACHE II, неизлечимое заболевание, ИВЛ, классы RIFLE, число ОД, экстренная операция, нехирургический диагноз
Uchino et al. [95]	1738	60,3	Мочевина / олигурия	Возраст, задержка диализа, ИВЛ, тяжесть состояния, вазопрессоры, метаболический и гематологический диагноз, септический и кардиогенный шок, гепаторенальный синдром

†плацебо группа рандомизированного исследования. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НС – нет сведений; ОД – органная дисфункция

Исходы заболевания зависят как от тяжести непосредственно ОПП, так и сопутствующих состояний. Летальность возрастает многократно в случае, если ОПП является компонентом МОД [27, 59]. В нескольких исследованиях показано, что ОПП, ассоциированное с сепсисом, значимо

ухудшает прогноз жизни по сравнению с ОПП без сепсиса, а нелеченное ОПП само может инициировать сепсис [56, 74, 85, 90, 109]. Во многих исследованиях с помощью многофакторного регрессионного анализа изучены фактора риска смерти в ОИТ (табл. 2).

Таблица 3

**Сравнение генерических и специфических моделей прогнозирования исходов ОПП**

Авторы	Модели	AUC (95% ДИ)
Chertow et al. [16]	CCF model (Paganini, 1996)	0,750
	ANP Study (Chertow, 1998)	0,810
Douma et al. [30]	SAPS-R <sup>(1)</sup> (Viviand, 1991)	0,500
	SAPS-E <sup>(1)</sup> (Viviand, 1991)	0,580
	Sickness Scoring model <sup>(2)</sup> (Bion, 1988)	0,620
	APACHE II	0,620
	SAPS (Le Gall, 1984)	0,660
	Mortality Prediction Model (Lemeshow, 1985)	0,710
	APACHE III	0,740
	Rasmussen (1985)	0,630
	Lohr (1988)	0,650
	Schaefer (1991)	0,690
	Liano (1993)	0,780
	Fiaccadori et al. [34]	MPM <sub>24</sub> II
SAPS II		0,770 (0,720-0,810)
APACHE II		0,750 (0,700-0,800)
Guerin et al. [35]	Собственная ЛРМ	0,769 (0,732-0,803)
Hoste et al. [41]	Собственная ЛРМ	0,808 (0,746-0,870)
Lins et al. [60]	Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) II	0,820
Mehta et al. [66]	Собственная ЛРМ	0,832 (0,800-0,860)
	APACHE II	0,634 (0,590-0,680)
	APACHE III	0,756 (0,720-0,800)
	SAPS II	0,766 (0,730-0,800)
	LOD	0,734 (0,690-0,770)
	MOD	0,735 (0,700-0,770)
	SOFA	0,756 (0,720-0,790)
	Brussels Score (Bernard, 1997)	0,726 (0,690-0,770)
	Liano et al. (1993)	0,630 (0,590-0,670)
	Schaefer et al. (1991)	0,650 (0,610-0,690)
	ANP Study (Chertow, Lazarus et al., 1998)	0,726 (0,690-0,770)
	SHARF (Lins et al., 2000)	0,645 (0,600-0,690)
	SHARF II	0,733 (0,690-0,770)
	CCF model (Paganini et al., 1996)	0,718 (0,670-0,750)
Uchino et al. [97]	SAPS II	0,645
	SOFA	0,675
	Mehta	0,670
	Liano	0,698
	Chertow	0,610
	Paganini	0,643

ЛРМ – логистическая регрессионная модель; CCF – Cleveland Clinic Foundation Mortality in Acute Renal Failure; ANP – Atrial Natriuretic Peptide.

<sup>(1)</sup> модификации оригинальной шкалы SAPS путем убавления (R=reduced) или добавления (E=extended) некоторых переменных. <sup>(2)</sup> модификация оригинальной шкалы APACHE II

### Проблемы градации тяжести острого повреждения почек

Генерические шкалы оценки тяжести состояния, например, такие как APACHE II, SOFA и SAPS, оценивают почечную дисфункцию достаточно весомо (до 20% от общего счёта по шкале физиологических нарушений), но плохо дискриминируют пациентов с ОПП [34, 80, 100]. Некоторые авторы ранее предлагали свои специфические индексы ОПП [60, 62, 76, 87], многие из них разработаны в отдельных центрах и только некоторые прошли процедуру внешней оценки вне стен учреждения-разработчика [16, 59]. Более того, исследования различались временем принятия решения (например, время консультации нефролога, время первого диализа) и популяциями пациентов (например, все больные с ОПП или только пациенты на диализе).

В табл. 3 представлены результаты исследований последних двух десятилетий, посвящённых сравнению информационной ценности генерических шкал оценки тяжести состояния и специфических систем прогнозирования исходов почечной недостаточности.

Анализ данных табл. 3 позволяет отметить, что практически для всех исследований характерна низкая дискриминационная способность как генерических шкал оценки тяжести состояния, так и специфических оценочных систем. Это, скорее всего, связано с затруднениями в выборе оптимальных конечных точек для специфических систем прогнозирования исходов почечной недостаточности. Поскольку даже незначительные сдвиги уровня СК связаны с драматическим увеличением риска летального исхода [53, 61, 103], клинический спектр минимального снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечной функции должен быть отражён в определении ОПП [53]. Для примера, Chertow G.M. et al. показали, что повышение уровня СК на 45 мкмоль/л ассоциировано с 6,5-кратным повышением риска смерти, 3,5-кратным удлинением длительности госпитализации и дополнительными затратами на лечение, составляющими около 7500 \$ [17]. Noste E.A. et al. обнаружили, что 25% пациентов в критическом состоянии с уровнем СК < 150 мкмоль/л по результатам часового измерения клиренса креатинина (КК) имели СКФ менее 60 мл/мин·1,73 м<sup>2</sup> [42]. Серьёзные рас-

стройства гомеостаза модифицируют уровень СК как маркёра СКФ, поэтому неудивительно, что малые сдвиги уровня СК связаны с повышенным риском смерти [17, 53]. Исходя из этого, СК – больше чем маркёр канальцевой фильтрации и может рассматриваться в качестве биомаркёра острого канальцевого повреждения [105]. С другой стороны, Cerda J. et al. показали, что высокие уровни СК были парадоксальным способом ассоциированы с хорошей выживаемостью независимо от нутритивного статуса больных [13]. В общем, уровень СК имеет низкую чувствительность и специфичность в определении ОПП, поскольку отражает как повреждение, так и реконвалесценцию почек [51, 54]. Вдобавок, поскольку данные повреждения не стандартизированы и используется множество диагностических методов, прямое сравнение исследований проблематично [99]. Таким образом, определение ОПП, если базируется только на точке разделения СК, является неидеальным и замедляет распознавание ОПП у больных в критическом состоянии. Широко известные формулы вычисления СКФ и КК, такие как Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [55] и формула Cockcroft – Gault, основаны на определении пола, массы тела, возраста, расы и разработаны для пациентов с хронической почечной недостаточностью, что подразумевает стабильный уровень СК. В связи с этим быстро изменяющуюся кинетику креатинина у больных в критическом состоянии нельзя определить по данным формулам, однако они могут быть ценными в привлечении внимания клиницистов к предшествующим хроническим отклонениям в уровне СКФ, которые во многих случаях увеличивают риск развития ОПП [26, 33, 94]. Проблему неточности измерения содержания СК можно решить методом определения КК, который основан на 1-2-часовом сборе мочи и определении уровня СК [42, 93, 106]. Данный метод может быть осуществлён только при сборе мочи катетером, однако даже если содержание СКФ падает до очень низкого уровня, это может быть определено за 1-2 ч сбора мочи, поскольку концентрация креатинина в моче снижается до нуля и даже малые сдвиги СК приведут к очень низким уровням СКФ.

Другой альтернативой раннему определению снижения СКФ является мониторинг сывороточ-

ного уровня цистатина С, низкомолекулярного белка удержания эндогенной цистеинпротеиназы. Данный белок продуцируется с постоянной скоростью всеми ядерными клетками и свободно фильтруется в клубочках, реабсорбируется и катаболизируется, но не секретруется канальцами. По цистатину С диагностируют развитие ОПП на 1-2 дня ранее, чем с помощью критериев ADQI/RIFLE, основанных на сдвигах СК [38], его уровень повышается быстрее, чем СК, после введения радиоконтрастного вещества [84], хотя диагностическая точность цистатина С как маркера СКФ у пациентов с воспалением [86] и циррозом печени [82] была недавно оспорена. С прагматической точки зрения при использовании цистатина С клиницисты получают информацию о риске ОПП раньше, чем при использовании СК, но в настоящее время этот тест не получил широкого распространения, поэтому точки разделения ОПП применительно к нему не определены.

Множество мочевых биомаркеров потенциально пригодны для раннего определения повреждения канальцевых клеток ещё до того, как снизится объём почечной фильтрации. Наиболее обещающими из исследованных биомаркеров оказались молекула почечного повреждения-1 [36, 44]; нейтрофильный желатиназа-связанный липокалин [102, 108,112]; интерлейкин-18 [69, 79]; Na/H-обменная изоформа 3 [31]; N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза [19] и матриксная металло-

протеиназа [113]. Хотя все эти маркеры показали хороший потенциал в экспериментальных исследованиях, их рутинное использование ограничивается недостатком стандартизированных наборов, точных точек разделения и адекватной оценки их специфичности при различных типах ОПП и других почечных и непочечных болезнях.

Трудности использования СК в качестве монопараметра ОПП объясняют ценность определения темпа мочеотделения. Сниженный диурез у больных критическом состоянии может быть первым сигналом нарушенной почечной функции, однако данный критерий не исключает прerenальные факторы, а большинство случаев ОПП в современной клинической практике являются неолитурическими по своей природе [4]. Мочеотделение также зависит от практики назначения диуретиков, и восстановление диуреза после назначения диуретиков может привести к ложному успокоению, запоздалой диагностике и, как следствие, к ухудшению исходов [50, 65, 66]. Таким образом, ясно, что уровень СК, цистатина С и темп мочеотделения отражают по большей части экскреторную функцию почек и что они, как и генерические шкалы оценки тяжести состояния, являются лишь непрямыми маркерами ОПП и ни один из данных маркеров не используется для скрининга, диагностики, оценки тяжести и эффективности лечения.

Таблица 4

**Классификация RIFLE**

Класс	Критерий клубочковой фильтрации	Критерий диуреза
Риск	Повышение содержания СК в 1,5 раза или снижение уровня СКФ > 25%	< 0,5 мл/кг·ч за 6 ч
Дисфункция	Повышение СК в 2 раза или снижение СКФ > 50%	< 0,5 мл/кг·ч за 12 ч
Недостаточность	Повышение СК в 3 раза или СК ≥ 350 мкмоль/л или острое повышение на 45 мкмоль/л	< 0,5 мл/кг·ч за 24 ч или анурия за 12 ч
Утрата функции	Персистентная острая почечная недостаточность > 4 нед.	
Терминальная стадия почечного заболевания	> 3 мес.	

Класс RIFLE определяется на основании худших значений критерия СКФ и критерия диуреза. СКФ вычисляется как превышение СК относительно базового уровня. При неизвестном базовом уровне СК у пациентов без анамнеза хронического почечного заболевания рекомендовано вычислять базовый уровень СК с помощью уравнения оценки почечной функции MDRD при СКФ=75 мл/мин·1,73 м<sup>2</sup>. При повышенном базовом уровне СК дальнейшее повышение на 45 мкмоль/л до уровня выше 350 мкмоль/л достаточно для определения класса RIFLE

Для целей единого определения ОПП сформулирована классификация Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney (RIFLE) (группа Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) [10], представляющая собой принципиально новую систему оценки, полученную в результате измерения формальных доказательств и экспертного мнения. Уникальной особенностью классификации RIFLE является то, что она предлагает три степени тяжести ОПП на основе изменений уровня СК как отражение СКФ и снижения темпа мочеотделения по отношению к базовому уровню: класс “Риск”, когда повреждение почек может быть предупреждено; класс “Дисфункция”, когда повреждение почек развивается; и класс “Недостаточность” при развившемся ОПП (табл. 4).

#### Результаты клинической апробации оценочной системы RIFLE

В последнее время опубликованы результаты ряда исследований, в которых классификацию RIFLE использовали для измерения частоты встречаемости и/или исходов ОПП у больных, находящихся в критическом состоянии [7]. Большинство исследований были ретроспективными и одноцентровыми, а в исследованиях Ali T. et al. [3] и Uchino S. et al. [97] изучена генеральная популяция госпитализированных пациентов. Частота встречаемости ОПП при использовании критериев RIFLE была схожей в большинстве исследований, хотя Hoste E.A. et al. опубликовали сведения об очень высокой частоте встречаемости синдрома при одинаковой частоте назначения заместительной почечной терапии [43]. Главная конечная точка всех исследований, летальность, варьировала от реанимационной до 30- или 90-суточной и госпитальной и составила от 8,0 до 38,3% для класса “Риск”; 11,4-63,6% для класса “Дисфункция” и 26,3-75,0% для класса “Недостаточность”. Во всех исследованиях летальность увеличивалась линейно и была статистически значимо выше в классе “Недостаточность”. Abosaf N.Y. et al. применили критерии RIFLE у 183 пациентов поливалентного ОИТ с уровнем СК > 150 мкмоль/л и нашли худшие значения шкалы APACHE II, pH крови, артериального давления, шкалы ком Глазго и более высокую потребность в диализе для класса “Недос-

таточность”, также как и высокую летальность (74,4%) [1]. Одно из объяснений данного факта – это то, что пациенты с ОПП к моменту госпитализации в ОИТ имели худший прогноз, чем пациенты, ОПП у которых развилось в процессе лечения. Это подтвердил мультивариантный анализ: только класс “Недостаточность” был независимым предиктором летальности [8]. В недавнем анализе критериев RIFLE Hoste E.A. et al. опубликовали собственный опыт лечения большой когорты пациентов [43]. В их работе было возможным исследовать прогрессирование синдрома от начальной категории до максимального или пикового класса RIFLE у каждого пациента: более половины больных класса “Риск” переходили в классы “Дисфункция” или “Недостаточность”, и каждый третий пациент класса “Дисфункция” – в класс “Недостаточность”. В ретроспективном мультицентровом исследовании Ali T. et al. использовали классификацию RIFLE для прогнозирования выживаемости в популяции пациентов одного из регионов Шотландии [3]. Авторы пришли к заключению, что классификация RIFLE полезна в прогнозировании госпитальной летальности, потребности в диализе, длительности стационарного лечения, но не 90-суточной или 6-месячной летальности, и поэтому может быть пригодной для идентификации только больных высокого риска негативных кратковременных исходов. Результаты анкетирования 560 нефрологов, реаниматологов и врачей других специальностей со всего мира показали, что критерии RIFLE в определении ОПП были вторыми по популярности после олигурии [83].

Первый класс RIFLE “Риск” самый важный, поскольку в этой стадии положительный результат теста должен укрепить уверенность врача в наличии предвестников ОПП в то время, когда клиническая ситуация обратима с помощью превентивных или терапевтических вмешательств. Риск ОПП определен как повышение содержания СК на 50% с соответствующим снижением СКФ на 25% относительно исходного уровня или диурез менее 0,5 мл/кг·ч за 6 ч. Несмотря на ограничения предложенного определения ОПП, некоторые диализные интервенции успешно выполнены по критериям RIFLE на основе изменений моче-

отделения [29, 32]. В этих исследованиях диализ проводили пациентам при диурезе менее 100 мл за 8 ч независимо от уровня СК: в обоих исследованиях после “раннего” диализа отмечали лучшие исходы в сравнении с пациентами, кому диализ начинали по традиционным показаниям.

В критериях RIFLE класс “Дисфункция” определён по удвоению содержания СК или снижению мочеотделения  $< 0,5$  мл/кг·ч в течение не меньше 12 ч. Данное подразделение важно, поскольку более чем у половины больных с дисфункцией почек впоследствии развивается недостаточность. В исследовании Hoste E.A. et al. дифференциальный диагноз между преренальными и ренальными видами ОПП был критичным, но критерии RIFLE не позволяли дискриминировать пациентов с различными причинами ухудшения почечной функции [43]. Подобная дискриминация очень важна, поскольку общепринято, что длительная гипоперфузия почек приводит к развитию канальцевого некроза, тогда как своевременное возмещение объёма циркулирующей крови может предотвратить негативную эволюцию заболевания [91].

В некоторых исследованиях критерием ОПП определена потребность в диализе. Хотя на первый взгляд это достаточно чёткое определение, оно далеко от объективности, поскольку решение о проведении заместительной почечной терапии в значительной степени субъективно. В классификации RIFLE острая недостаточность почек определена как трёхкратное повышение уровня СК, или снижение СКФ на 75%, или темпа мочеотделения менее 0,3 мл/кг·ч за 24 ч, или анурия в течение  $> 12$  ч.

Традиционные показания для старта заместительной почечной терапии при ОПП включают жидкостную перегрузку, гиперкалиемию, метаболический ацидоз и объективные симптомы уремии. Вдобавок заместительную почечную терапию часто назначают в схеме лечения прогрессирующей азотемии в отсутствие традиционных показаний на основе убеждения, что ранний, так называемый “профилактический”, диализ уменьшает тяжесть заболевания и улучшает исходы, хотя нет консенсуса относительно уровня азотемии, который гарантирует начало интервен-

ции [77]. В то же время сроки проведения заместительной почечной терапии и, в первую очередь, отбор пациентов с широким разбросом сопутствующих состояний и временных констант может оказывать серьёзное влияние на исходы, поскольку существует возрастающий интерес к проведению заместительной терапии при неазотемичных/непочечных состояниях [11]. Наиболее обсуждаемым, хотя и клинически недостаточно обоснованным показанием является ранняя изоволемическая гемофильтрация у пациентов с септическим шоком [9, 40]. В большинстве подобных неконтролируемых (пилотных) исследованиях оценивали эффективность данной модальности диализа по критерию летальности и суррогатным конечным точкам, таким как потребность в вазопрессорах [23, 40]. В одном ретроспективном исследовании с историческим контролем сравнивали больных двух групп с олигурическим септическим шоком до и после внедрения протокола изоволемической гемофильтрации: одни больные получали традиционную экстракорпоральную поддержку, другие – гемофильтрацию и продлённую вено-венозную гемофильтрацию [81]. Схожие уровни СК и разница в летальности (55 и 27,5% соответственно) чётко указывают на то, что определение ОПП и показания к диализу должны включать другие критерии, не только почечную функцию.

#### **Перспективы совершенствования системы RIFLE**

Несмотря на то, что критерии RIFLE уже позволяют диверсифицировать определение ОПП за счёт более точной идентификации больных, ясно, что в определение не включены другие важные варианты, описывающие типы больных. Ранее Mehta R.L., Chertow G.M. обосновывали необходимость параметров, описывающих стадии и течение заболевания, однако до того, как данные параметры будут идентифицированы, необходимы общепринятые критерии для сбора сведений и формирования эпидемиологических баз данных, что впоследствии поможет сформировать определение ОПП [67]. Кроме того, может быть полезным тщательное клиническое измерение и определение мочевых индексов [91]. При преренальном ОПП канальцевая функция ин-

тактна, снижение фильтрации ассоциировано с увеличенной канальцевой реабсорбцией натрия, поэтому если креатинин аккумулируется в крови в результате снижения СКФ на фоне интактной функции канальцевых клеток, фракционная экскреция фильтрованного натрия  $[ФЭ_{Na} = (\text{натрий мочи} \times \text{креатинин плазмы}) / (\text{натрий плазмы} \times \text{креатинин мочи})]$  снижается менее чем на 1% по меньшей мере у интактных до болезни почек. Парадоксально высокая  $ФЭ_{Na}$ , несмотря на наличие преренальной азотемии, встречается при лечении диуретиками в присутствии глюкозурии или экскреции щелочной мочи, что снижает канальцевую реабсорбцию натрия. Ренальная вазоконстрикция у пациентов с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью также может не быть ассоциирована со снижением фракции натрия более чем на 1% из-за хронической адаптации к повышенной СКФ. Снижение эффективного объема циркулирующей крови также стимулирует высвобождение антидиуретического гормона, что ведёт к увеличению дистальной реабсорбции воды и мочевины; также выявлено, что  $ФЭ_{\text{мочевина}} < 35\%$  более чувствительна и специфична, чем  $ФЭ_{Na}$ , при дифференцировке между преренальными и ренальными причинами ОПП, особенно при предыдущем назначении диуретиков. С другой стороны, низкий уровень  $ФЭ_{Na}$  не всегда означает преренальную азотемию и может быть зафиксирован на ранних стадиях обструкции мочевыводящих путей, гломерулонефрита, пигментной нефропатии и ОПП, индуцированного радиографическими контрастными средствами. Примерно 80% диагностической специфичности  $ФЭ_{Na}$  в различении преренальной азотемии от сформированного ОПП с канальцевой дисфункцией может быть результатом низкой чувствительности данного параметра или, что более вероятно, тем, что часто преренальная азотемия прогрессирует в сформирован-

ное ОПП. В этой связи особенно важно, что в стратификации RIFLE определение сывороточных или мочевых биомаркёров может быть полезным для дифференцировки между преренальным и ренальным типами ОПП.

### Заключение

На сегодняшний день большинство эпизодов ОПП невозможно предсказать ни по клиническим критериям, ни по временным характеристикам, и даже в случае успешного предупреждения некоторых эпизодов ОПП с помощью новейших технологий это очень трудно доказать [18]. Внедрение в практику классификации RIFLE повышает наше концептуальное понимание синдрома ОПП, и данная классификация уже удачно тестирована на популяции пациентов ОИТ [7, 75]. Критерии RIFLE нет нужды обновлять до тех пор, пока не станут доступными другие параметры более ранней диагностики ОПП, которые будут отражать не только сниженную экскреторную функцию поврежденных почек, но и канальцевое поражение.

Исходя из быстро изменяющейся эпидемиологии ОПП, более агрессивных терапевтических и хирургических интервенций несостоятельным будет будущее определение ОПП, сфокусированное только на почечной функции. Другие параметры, описывающие условия возникновения, наиболее важные этиологические факторы и предшествующую функцию почек, должны быть добавлены к используемой системе RIFLE [99]. Есть надежда, что с внедрением в клиническую практику более полного определения ОПП уменьшится разнообразие определений, используемых в эпидемиологических и клинических исследованиях, что до сих пор затрудняет их интерпретацию и сравнение.

Литература

1. Abosaif N.Y., Tolba Y.A., Heap M. et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 46. P. 1038-1048.
2. Ahlstrom A., Tallgren M., Peltonen S. et al. *Intens. Care Med.* 2005. Vol. 31. P. 1222-1228.
3. Ali T., Khan I., Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: A Comprehensive Population-Based Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 1292-1298.
4. Anderson R.J., Barry D.W. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. Vol. 18. P. 1-20.
5. Arnaoutakis G.J., Bihorac A., Martin T.D. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. Vol. 134. P. 1554-1561.
6. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. P. 68.
7. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1203-1210.
8. Bell M., Liljestam E., Granath F. et al. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 354-360.
9. Bellomo R., Honore P.M., Matson J. et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis // *Int. J. Artif. Organs.* 2005. Vol. 28. P. 450-458.
10. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* 2004. Vol. 8. P. 204-212.
11. Briglia A.E. The current state of nonuremic applications for extracorporeal blood purification // *Semin. Dial.* 2005. Vol. 18. P. 380-390.
12. Brivet F.G., Kleinknecht D.J., Loirat P., Landais P.J. The French Study Group on Acute Renal Failure. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality. Vol. a prospective, multi-center study // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. P. 192-198.
13. Cerda J., Cerda M., Kilcullen P., Prendergast J. In severe acute kidney injury, a higher serum creatinine is paradoxically associated with better patient survival // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 2781-2784.
14. Chertow G.M., Christiansen C.L., Cleary P.D. et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155, No 14. P. 1505-1511.
15. Chertow G.M., Lazarus J.M., Christiansen C.L. et al. Preoperative renal risk stratification // *Circulation.* 1997. Vol. 95. P. 878-884.
16. Chertow G.M., Lazarus J.M., Paganini E.P. et al. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculic Anaritide Acute Renal Failure Study Group // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9. P. 692-698.
17. 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.
18. Chertow G.M., Soroko S.H., Paganini E.P. et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 1120-1126.
19. Chew S.L., Lins R.L., Daelemans R. et al. Urinary enzymes in acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993. Vol. 8. P. 507-511.
20. Cho K.C., Himmelfarb J., Paganini E. et al. Survival by Dialysis Modality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 3132-3138.
21. Clermont G., Acker C.G., Angus D.C. et al. Renal failure in the ICU: Comparison of the im-

- pact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 986-996.
22. Coca S.G., Bauling P., Schiffner T. et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. P. 517-523.
23. Cole L., Bellomo R., Silvester W., Reeves J.H. for the Victorian Severe Acute Renal Failure Study Group: A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 191-196.
24. Cole L., Bellomo R., Journois D. et al. High-volume haemofiltration in human septic shock // *Intens. Care Med.* 2001. Vol. 27. P. 978-986.
25. Cruz D.N., Bolgan I., Perazella M.A. et al. for the North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) Investigators. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 418-425.
26. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95. P. 13-19.
27. de Mendonca A., Vincent J.L., Suter P.M. et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score // *Intens. Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 915-921.
28. De Vriese A.S., Bourgeois M. Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003. Vol. 9. P. 474-480.
29. Demirkilic U., Kuralay E., Yenicesu M. et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery // *J. Card. Surg.* 2004. Vol. 19. P. 17-20.
30. Douma C.E., Redekop W.K., van der Meulen J.H. et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. P. 111-117.
31. du Cheyron D., Daubin C., Poggioli J. et al. Urinary measurement of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 497-506.
32. Elahi M.M., Lim M.Y., Joseph R.N. et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 26. P. 1027-1031.
33. Evenepoel P. Acute toxic renal failure // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. Vol. 18. P. 37-52.
34. Fiaccadori E., Maggiore U., Lombardi M. et al. A. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. P. 283-292.
35. Guerin C., Girard R., Selli J.M. et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 872-879.
36. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 237-244.
37. Hegarty J., Middleton R.J., Krebs M. et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes // *QJM.* 2005. Vol. 98. P. 661-666.
38. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 1115-1122.
39. Hirschberg R., Kopple J., Lipsett P. et al. Multi-center clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. P. 2423-2432.
40. Honore P.M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research // *Int. J. Artif. Organs.* 2004. Vol. 27. P. 1077-1082.

41. Hoste E.A., Lameire N.H., Vanholder R.C. et al. acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1022-1030.
42. Hoste E.A., Damen J., Vanholder R.C. et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 747-753.
43. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit. Care.* 2006. Vol. 10, No 3. P. R73.
44. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, No 7. P. 4135-4142.
45. Jacka M.J., Ivancinova X., Gibney N. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure // *Can. J. Anesth.* 2005. Vol. 52. P. 327-332.
46. Jayakumar M., Prabakar M.R., Fernando E.M. et al. Epidemiologic trend changes in acute renal failure – a tertiary center experience from South India // *Ren. Fail.* 2006. Vol. 28. P. 405-410.
47. Kellum J.A., Levin N., Bouman C., Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2002. Vol. 8. P. 509-514.
48. Kellum J.A., Leblanc M., Gibney R.T. et al. Primary prevention of acute renal failure in the critically ill // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005. Vol. 11. P. 537-541.
49. Korkeila M., Ruokonen E., Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care // *Intens. Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 1824-1831.
50. Lameire N., Vanholder R., Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure: Helpful or harmful? // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 2599-2601.
51. Lameire N., Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004. Vol. 10. P. 468-475.
52. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: What the analysis of two databases does and does not tell us // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 923-925.
53. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1597-1605.
54. Leblanc M., Kellum J.A., Gibney R.T. et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005. Vol. 11. P. 533-536.
55. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130. P. 461-470.
56. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1489-1494.
57. Lewis J., Salem M.M., Chertow G.M. et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36. P. 767-774.
58. Liangos O., Wald R., O'Bell J.W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 43-51.
59. Liano F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50. P. 811-818.
60. Lins R.L., Elseviers M.M., Daelemans R. et al. Re-evaluation and modification of the Stuijvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 2282-2288.

61. Loeff B.G., Epema A.H., Smilde T.D. et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 195-200.
62. Lohr J.W., McFarlane M.J., Grantham J.J. A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 1988. Vol. 11. P. 254-259.
63. Lopes J.A., Jorge S., Neves F.C. et al. An assessment of the rifle criteria for acute renal failure in severely burned patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 285.
64. Maynard S.E., Whittle J., Chelluri L., Arnold R. Quality of life and dialysis decisions in critically ill patients with acute renal failure // *Intens. Care Med.* 2003. Vol. 29. P. 1589-1593.
65. Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B. et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. P. 1154-1163.
66. Mehta R.L., Pascual M.T., Gruta C.G. et al. for the PICARD Study Group. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1350-1357.
67. Mehta R.L., Chertow G.M. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2178-2187.
68. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S. et al. for the Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD). Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 1613-1621.
69. Melnikov V.Y., Ecker T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1145-1152.
70. Metcalfe W., Simpson M., Khan I.H. et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome // *Q. J. Med.* 2002. Vol. 95. P. 579-583.
71. Metnitz P.G., Krenn C.G., Steltzer H. et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30. P. 2051-2058.
72. Mora Mangano C., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al. for the Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 128. P. 194-203.
73. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 930-936.
74. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F. et al. The French Study Group on Acute Renal Failure. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis: Results of a prospective multicentre study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. P. 293-299.
75. Ostermann M., Chang R.W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 1837-1843.
76. Paganini E.P., Halstenberg W.K., Goormastic M. Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: The introduction of a new model // *Clin. Nephrol.* 1996. Vol. 46. P. 206-211.
77. Palevsky P.M. Renal replacement therapy I: Indications and timing // *Crit. Care Clin.* 2005. Vol. 21. P. 347-356.
78. Paller M.S. Acute renal failure: controversies, clinical trials, and future directions // *Semin. Nephrol.* 1998. Vol. 18. P. 482-489.
79. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 405-414.
80. Parker R.A., Himmelfarb J., Tolkoff-Rubin N. et al. Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: Results of a multicenter study // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. P. 432-443.
81. Piccinni P., Dan M., Barbacini S. et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock // *Intens. Care Med.* 2006. Vol. 32. P. 80-86.
82. Poge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B. et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 660-664.

83. Ricci Z., Ronco C., D'Amico G. et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: An international survey // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 690-696.
84. Rickli H., Benou K., Ammann P. et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radio-contrast media // *Clin. Nephrol.* 2004. Vol. 61. P. 98-102.
85. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 26-30.
86. Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M. et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 399-405.
87. Schaefer J.H., Jochimsen F., Keller F. et al. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care // *Intens. Care Med.* 1991. Vol. 17. P. 19-24.
88. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: A prospective study in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 1248-1252.
89. Schiff H., Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23, No 7. P. 2235-2241.
90. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 764-776.
91. Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. P. 5-14.
92. Silvester W., Bellomo R., Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29, No 10. P. 1910-1915.
93. Sladen R.N., Endo E., Harrison T. Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients // *Anesthesiology.* 1987. Vol. 67. P. 1013-1016.
94. Tang I.Y., Murray P.T. Prevention of perioperative acute renal failure: What works? // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. Vol. 18. P. 91-111.
95. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H. et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. P. 1961-1967.
96. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 813-818.
97. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34, No 7. P. 1913-1917.
98. Utas C., Yalcindag C., Taskapan H. et al. Acute renal failure in Central Anatolia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 152-155.
99. Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 1314-1319.
100. Van Bommel E.F., Bouvy N.D., Hop W.C. et al. Use of APACHE II classification to evaluate outcome and response to therapy in acute renal failure patients in a surgical intensive care unit // *Renal Failure* 1995. Vol. 17. P. 731-742.
101. Vivino G., Antonelli M., Moro M. et al. A. Risk factors for acute renal failure in trauma patients // *Intens. Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 808-814.
102. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology.* 2006. Vol. 105. P. 485-491.
103. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 1143-1150.
104. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 844-861.

105. Warnock D.G. Towards a definition and classification of acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3149-3150.
106. Wilson R.F., Soullier G. The validity of two-hour creatinine clearance studies in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 1980. Vol. 8. P. 281-284.
107. Xin C, Yulong X, Yu C et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery // *Ren. Fail.* 2008. Vol. 30, No 9. P. 904-913
108. Xue J.L., Daniels F., Star R.A. et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 1135-1142.
109. Yegenaga I., Hoste E., Van Biesen W. et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: Results of a prospective study // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 817-824.
110. Ympa Y.P., Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118, No 8. P. 827-832.
111. Zappitelli M., Washburn K.K., Arikan A.A. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11, No 11. P. R84.
112. Zhou H., Hewitt S.M., Yuen P.S., Star R.A. Acute kidney injury biomarkers – needs, present status, and future promise // *Nephrol. Self Assess Program.* 2006. Vol. 5, No 2. P. 63-71.