Физиология почек

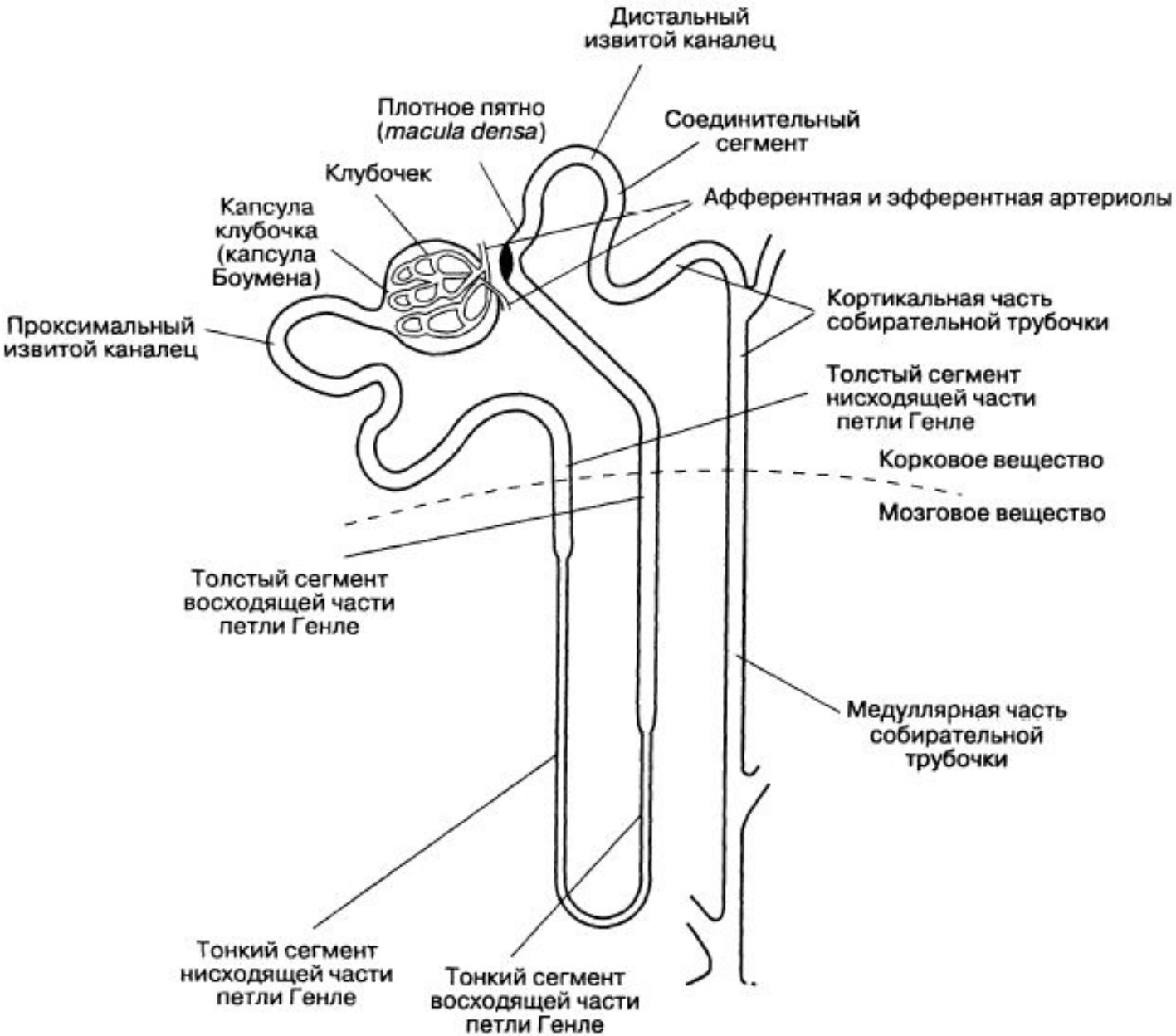
Функции почек:

- регуляция водно-электролитного баланса
- поддержание кислотно-основного равновесия
- экскреция продуктов метаболизма, эндогенных и экзогенных токсинов, лекарственных веществ
- эндокринная функция (ренин, эритропоэтин)
- превращение неактивной формы витамина D в активную

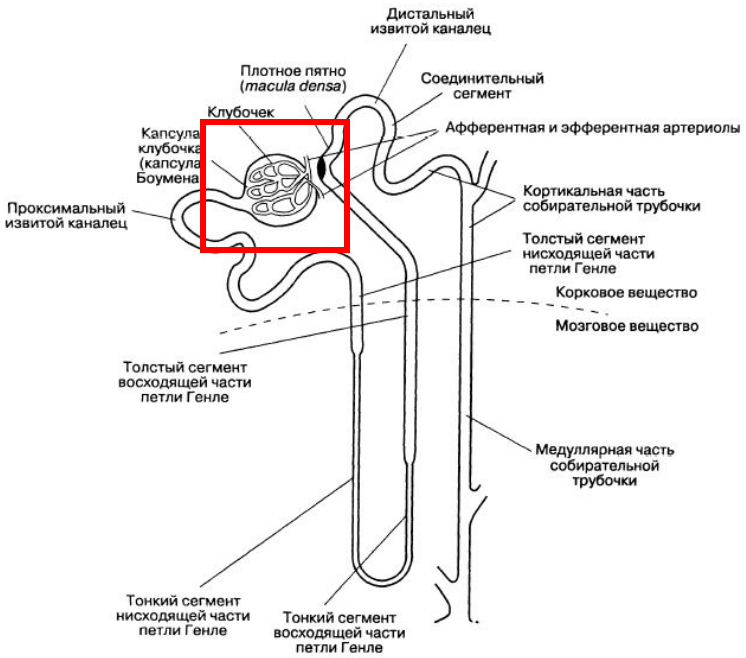
Функциональная единица почек – нефрон

Моча образуется в результате трехфазного процесса:

- фильтрация
- пассивная и избирательн ая реабсорбция
- экскреция



Клубочек состоит из петель капилляров, окруженных капсулой Боумена.

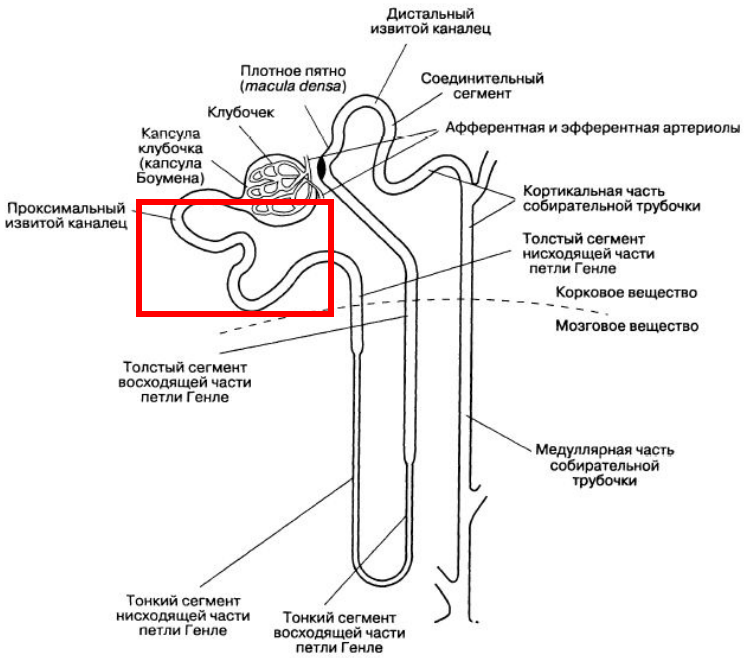


Основная функция - фильтрация крови и образование первичной мочи, не содержащей клеток и крупных молекул.

Фильтрацию обеспечивает гидростатическое давление - *клубочковое фильтрационное давление* - которое прямо пропорционально тонусу выносящей артериолы и обратно пропорционально тонусу приносящей артериолы.

Клубочковое фильтрационное давление в норме составляет около 60 % от АДср. и при прохождении крови через клубочек фильтруется около 20 % плазмы.

Главная функция проксимального извитого канальца - реабсорбция натрия (65-75 % воды и натрия в виде изотонической жидкости).



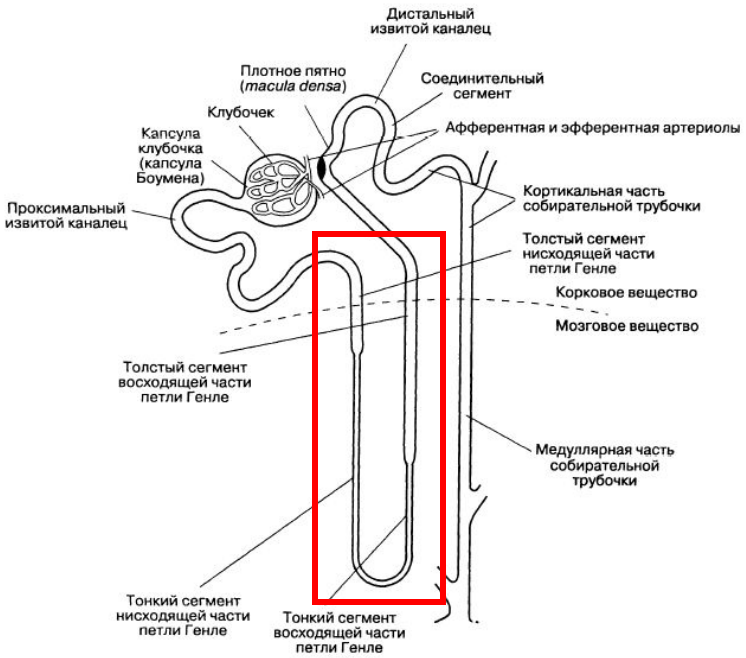
Также происходит:

- реабсорбция K, Ca, Mg, фосфатов, глюкозы, аминокислот;
- секреция H+ и реабсорбция 90 % ионов бикарбоната);
- секреция органических катионов (креатинин, ураты, кетоновые кислоты) и анионов.

Реабсорбция натрия в проксимальном канальце:

- усиливается ангиотензином II и норадреналином
- уменьшается дофамином

Петля Генле вместе с собирательными трубочками и сопровождающими их капиллярами участвует в механизме противоточного умножения – концентрировании мочи.



Начальные отделы петли Генле - пассивная реабсорбция растворенных веществ и воды.

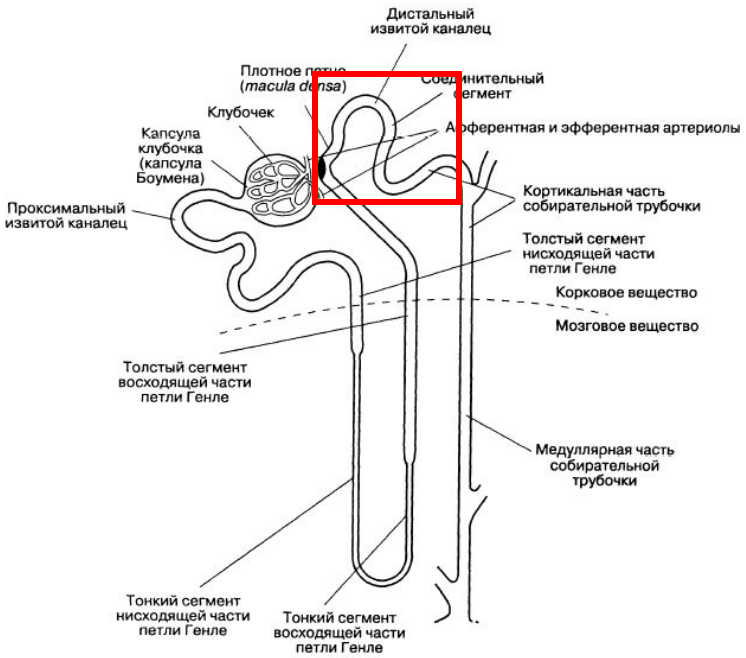
Толстый сегмент восходящей части петли - непроницаем для воды, активная реабсорбция Na+ - обеспечивается гипотоничность канальцевой жидкости и гипертоничность интерстициальной жидкости.

В петле Генле реабсорбируется 15-20% фильтруемого натрия.

Дистальный извитой каналец

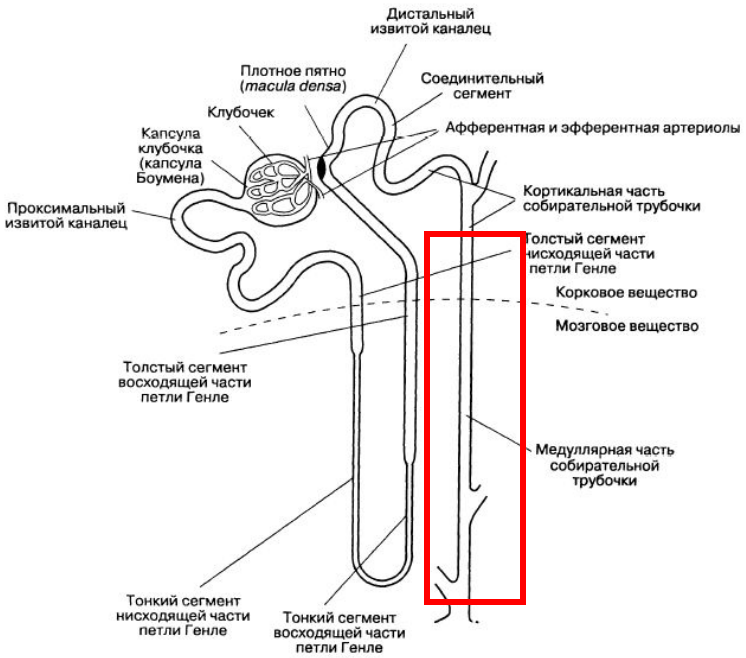
относительно непроницаем для воды и натрия.

Дистальные канальцы - основное место реабсорбции кальция (регулируется паратиреоидным гормоном и витамином D).



В *соединяющем сегменте* (наиболее дистальный отдел канальца) осуществляется регулируемая альдостероном реабсорбция натрия.

В собирательной трубочке выделяют два отдела:



Кортикальная часть

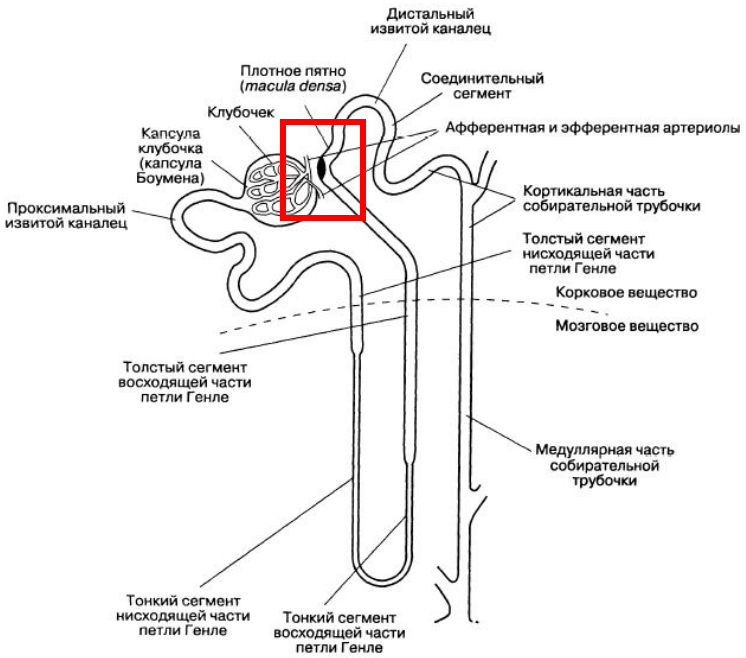
- опосредованная альдостероном реабсорбция натрия и секреция калия
- регуляция кислотно-основного равновесия

Медуллярная часть

- проницаемость мембраны для воды полностью зависит от АДГ
- секреция H+ в виде фосфатов и ионов аммония
- предсердный натрийуретический пептид способен снижать реабсорбцию Na (в собирательной трубочке реабсорбция 5-7% Na)

Юкстагломерулярный аппарат

состоит из специализированного сегмента приносящей артериолы, в стенке которой содержатся юкстагломерулярные клетки, и плотного пятна (macula densa) - конечного отдела толстого сегмента восходящей части петли Генле.



Юкстагломерулярные клетки содержат фермент ренин.

Факторы, влияющие на высвобождение ренина:

- стимуляция β1 адренорецепторов;
- давление в приносящей артериоле;
- концентрация ионов хлора в жидкости, протекающей через плотное пятно.

ренин (юкстагломерулярный аппарат)

↓

ангиотензиноген (печень) → ангиотензин I

АПФ (сосуды легких) → ↓

ангиотензин II

Ангиотензин II участвует в регуляции секреции альдостерона и артериального давления.

Вне почек ренин и ангиотензин II вырабатываются в эндотелии сосудов, в надпочечниках и в ткани головного мозга.

Почечный кровоток (20-25 % сердечного выброса):

Почечная артерия → …… → междольковые артерии

↓

приносящая артериола

↓

клубочек (фильтрация)

↓

выносящая артериола

↓

капилляры, оплетающие почечные канальцы (реабсорбция)

↓

венулы → почечные вены

Регуляция почечного кровотока: ауторегуляция, канальцево-клубочковый баланс, гормональная и нервная регуляция

Почечный кровоток при стрессе:

Повышение симпатического тонуса (*адреналин, норадреналин*) и активация гормональных систем (*ренин-ангиотензин II, альдостерон, АДГ, АКТГ, кортизол*)

↓

Почечная артериальная вазоконстрикция и снижение почечного кровотока (*катехоламины, ангиотензин II*).

Перераспределение кровотока из коркового вещества в мозговое (в норме 80 % кровотока получают корковые нефроны и 10-15 % юкстамедуллярные - лежат на границе мозгового слоя и обладают высокой концентрационной способностью).

Повышение реабсорбции натрия (*альдостерон*) и задержка воды (*АДГ*)

↓

Повышение объема внеклеточной жидкости, снижение СКФ и диуреза

Осмотические диуретики фильтруются в клубочках и практически не реабсорбируются в проксимальных канальцах, ограничивая пассивную реабсорбцию воды.

Маннитол 0,25-1 г/кг.

Осложнения: сердечная недостаточность, отек легких.

Петлевые диуретики подавляют реабсорбцию Na и Cl в толстом сегменте восходящей части петли Генле, нарушая концентрационную и дилюционную способность почек (выводят 15-20% фильтруемого Na).

Фуросемид 20-100 мг.

Осложнения: гипокалиемия и метаболический алкалоз, гиповолемия, преходящая потеря слуха, нефротоксичность

Тиазидные диуретики подавляют реабсорбцию Na в дистальном извитом канальце, нарушая дилюционную, но не концентрационную способность почек (выводят 3-5 % фильтруемого Na).

Калийсберегающие диуретики подавляют реабсорбцию Na в собирательных трубочках (экскреция максимум 1-2% Na).

Антоганисты альдостерона - прямые антагонисты рецепторов альдостерона, находящихся в собирательных трубочках (подавляют опосредованную альдостероном реабсорбцию Na и секрецию К).

Спиронолактон эффективен при гиперальдостеронизме.

Осложнения: гиперкалиемия, метаболический ацидоз.

Ингибиторы карбоангидразы препятствуют реабсорбции Na и секреции H+ в проксимальных канальцах (компенсаторно увеличивается реабсорбция Na в более дистальных отделах нефрона).

Ацетазоламид 250-500 мг.

Осложнения: гиперхлоремический метаболический ацидоз.

Острое повреждение почек

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Преренальная
(функциональное ОПП)

Постренальная
(функциональное ОПП)

Ренальная

Интерстициальный нефрит
- инфекция
- аллергия

Острый канальцевый некроз
- ишемия
- экзо- и эндотоксины

Гломерулонефрит, васкулит
- иммунные реакции

Острый канальцевый некроз

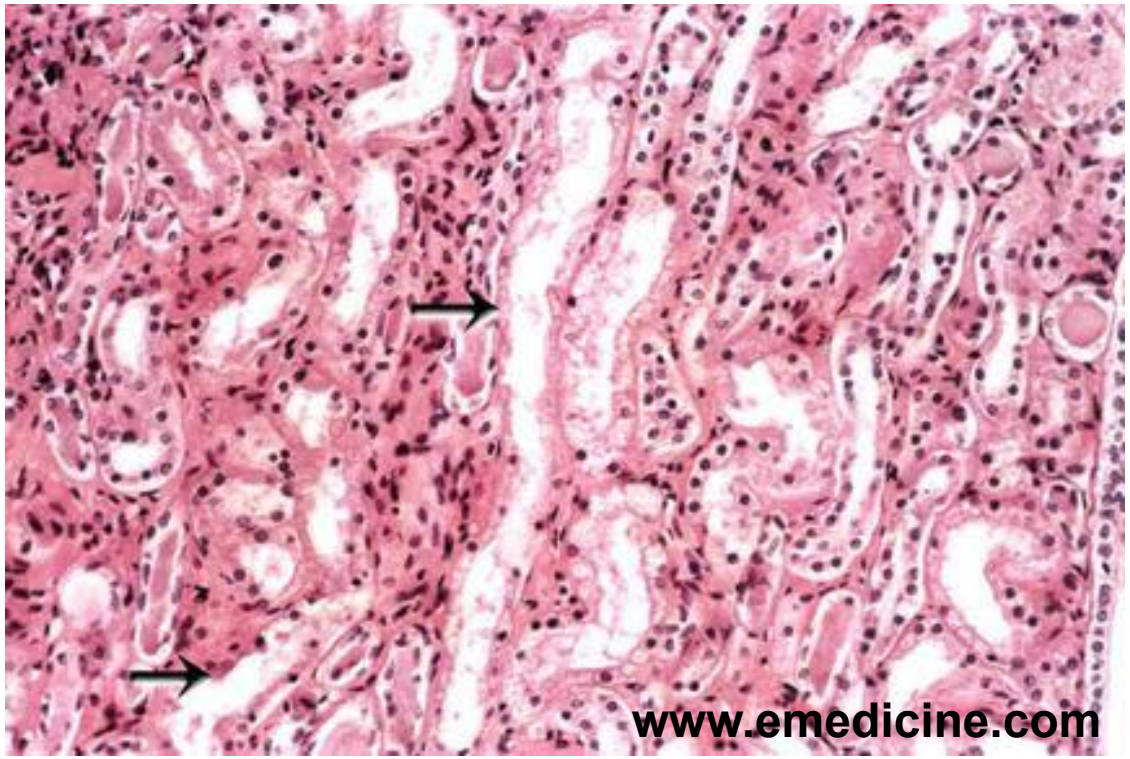
Гипоперфузия почек
и/или нефротоксическое воздействие

↓

Гибель и слущивание эпителия почечных канальцев

↓

Закупорка почечных канальцев мертвыми клетками и цилиндрами



↓

Снижение СКФ

Образование разрывов канальцевого эпителия и утечка гломерулярного фильтрата в кровь

Для восстановления канальцевого эпителия требуется 7-21 суток

Стадия ОПН	Продолжительность
Начальная	1-5 суток
Олигоанурическая	1-3 недели
Восстановления диуреза (полиурическая)	1-10 дней
Восстановления функции почек	3-12 месяцев

Костюченко А.Л., 1999

Острая почечная недостаточность

- более 35 определений
- частота в ОИТ от 1% до 25%
- летальность от 15% до 60%

Термин **острое повреждение почек** (2004 г)

RIFLE

Bellomo R et al et ADQI.
Crit Care 2004;8:204-212

	СКФ	Диурез
Risk Риск	↑ Cr x 1,5 или ↓ СКФ >25%	< 0.5мл/кг/ч x 6 ч
Injury Повреждение	↑ Cr x 2 или ↓ СКФ > 50%	< 0.5мл/кг/ч x 12 ч
Failure Несостоятельность (RIFLE-Fc)	↑ Cr x 3 или ↓ СКФ > 75% (или Cr ≥ 350 мкм/л при быстром ↑ Cr ≥ 44 мкм/л)	< 0.3мл/кг/ч x 24 ч или анурия x 12 ч
Loss Потеря функции	персистирующая ОПН = полная потеря выделительной функции почек > 4 недель	
ESKD (End Stage Kidney Disease) Терминальная стадия ХПН	конечная стадия поражения почек = полная потеря выделительной функции почек > 3 месяцев	

AKIN

Mehta RL et al.
Acute Kidney Injury Network
Crit Care 2007;11: R31.

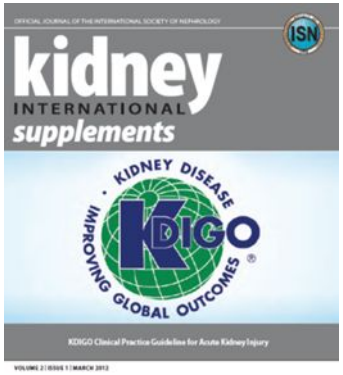
Стадия	Сывороточный Cr	Диурез
1	↑ Cr ≥ 26,4 мкмоль/л **или** ↑ Cr x 1,5-2 раза	< 0.5мл/кг/ч x 6 ч
2	↑ Cr x 2-3 раза	< 0.5мл/кг/ч x 12 ч
3	↑ Cr x 3 и более раз **или** Cr ≥ 354 мкмоль/л при быстром ↑ Cr ≥ 44 мкмоль/л **или** ЗПТ	< 0.3мл/кг/ч x 24 ч **или** анурия x 12 ч

Определение ОПП:

- ↑ Cr ≥ 26,5 мкмоль/л в пределах 48 ч; **или**
- ↑ Cr ≥ 1,5 раза от исходного уровня,

в пределах предшествующих 7 дней; **или**

- объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч



2012

Стадия	**Сывороточный Cr**	**Диурез**
1	↑ Cr ≥ 26,5 мкм/л **или** ↑ Cr x 1,5-1,9 раза	<0,5мл/кг/ч x 6-12ч
2	↑ Cr x 2-2,9 раза выше исходного	< 0,5мл/кг/ч ≥ 12 ч
3	↑ Cr x 3 и более раз выше исходного **или** Cr ≥ 354 мкм/л **или** заместительная почечная терапия **или** (возраст < 18 лет) ↓ СКФ < 35 мл/мин на 1,73 м²	< 0,3мл/кг/ч ≥ 24 ч **или** анурия ≥ 12 ч

Критерии тяжести острого повреждения почек

RIFLE (2002/2004)		AKIN (2007)		KDIGO (2012)		Объём мочи
Критерий	Определение	Стадия	Определение	Стадия	Определение	Единые дефиниции для 3-х классификаций
Risk	≥1.5 раза увел. Scr по сравнению с базальным уровнем или сниж. СКФ ≥ 25%	Ст. 1	Увел. Scr≥0.3 мг/дл(26.4 мкмоль/л) или в 1.5 р. По сравнению с баз. уровнем в течение 48 часов	Ст.1	Увел. Scr≥0.3 мг/дл(26.4 мкмоль/л; 0.026 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1.5-1.9 р по сравнению с баз. ур. на протяжении7 дней	<0.5 мл/кг/час в течение >6 часов
Injury	≥2 р. Увел Scr по сравнению с баз. ур. Или сниж СКФ ≥50%	Ст.2	≥2 р увел. Scr по сравнению с баз. уровнем	Ст.2	2,0-2,9р. Увел Scr по сравн. С баз.ур. на протяжении 7 дней	<0.5 мл/кг/час в течение 12 часов
Failure	≥3 р. увел. Scr по ср. с баз. ур. или уровень Scr≥ 354 мкмоль/л или сниж. СКФ≥75%	Ст.3	≥3 р. Увел. Scr по сравн. с баз. уровнем в течение 7 дн. или Scr≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания >0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Ст. 3	≥3 р. Увел Scr по сравн. С баз. уровнем на протяжении 7 дней или Scr≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания > 44 мкмоль/л или ЗПТ у лиц <18 лет, сниж СКФ<35 мл/мин/1.73 м2	<0.3 мл/кг/час в течение ≥12ч
Loss	Полная потеря функции почек >4 недель	-	-	-	-	-
ESKD	ТПН > 3 мес	-	-	-	-	-

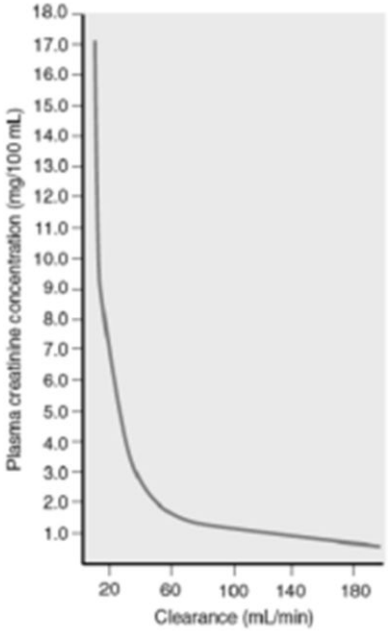
Креатинин и СКФ

образуется в печени из креатина, продукта метаболизма фосфокреатина в мышцах

фильтруется и частично секретируется в почках, но не реабсорбируется

сывороточная концентрация креатинина прямо пропорциональна мышечной массе и обратно пропорциональна СКФ

- Удвоение [Cr] соответствует ↓ 50 % СКФ
- Cr сыворотки стабилизируется на новом уровне чере 48-72 ч после резкого изменения СКФ
- СКФ снижается на 5 % каждое десятилетие после достижения человеком 20-летнего возраста
- СКФ необходимо измерять, а не считать по формуле



Диурез

- диурез имеет низкую специфичность для оценки функции почек, за исключением случаев резкого снижения или отсутствия мочеотделения

- тяжелая ОПН может быть при нормальном диурезе

- изменение диуреза может развиться задолго до биохимических изменений

Мочевина

образуется в печени из аммиака, продукта катаболизма белков

фильтруется в почках, пассивная реабсорбция 40-50%

сывороточная концентрация мочевины прямо пропорциональна катаболизму белков и обратно пропорциональна СКФ

Мочевина уступает креатинину по специфичности при оценке функции почек

- ОПП встречается у 13–18% пациентов, поступающих в стационар

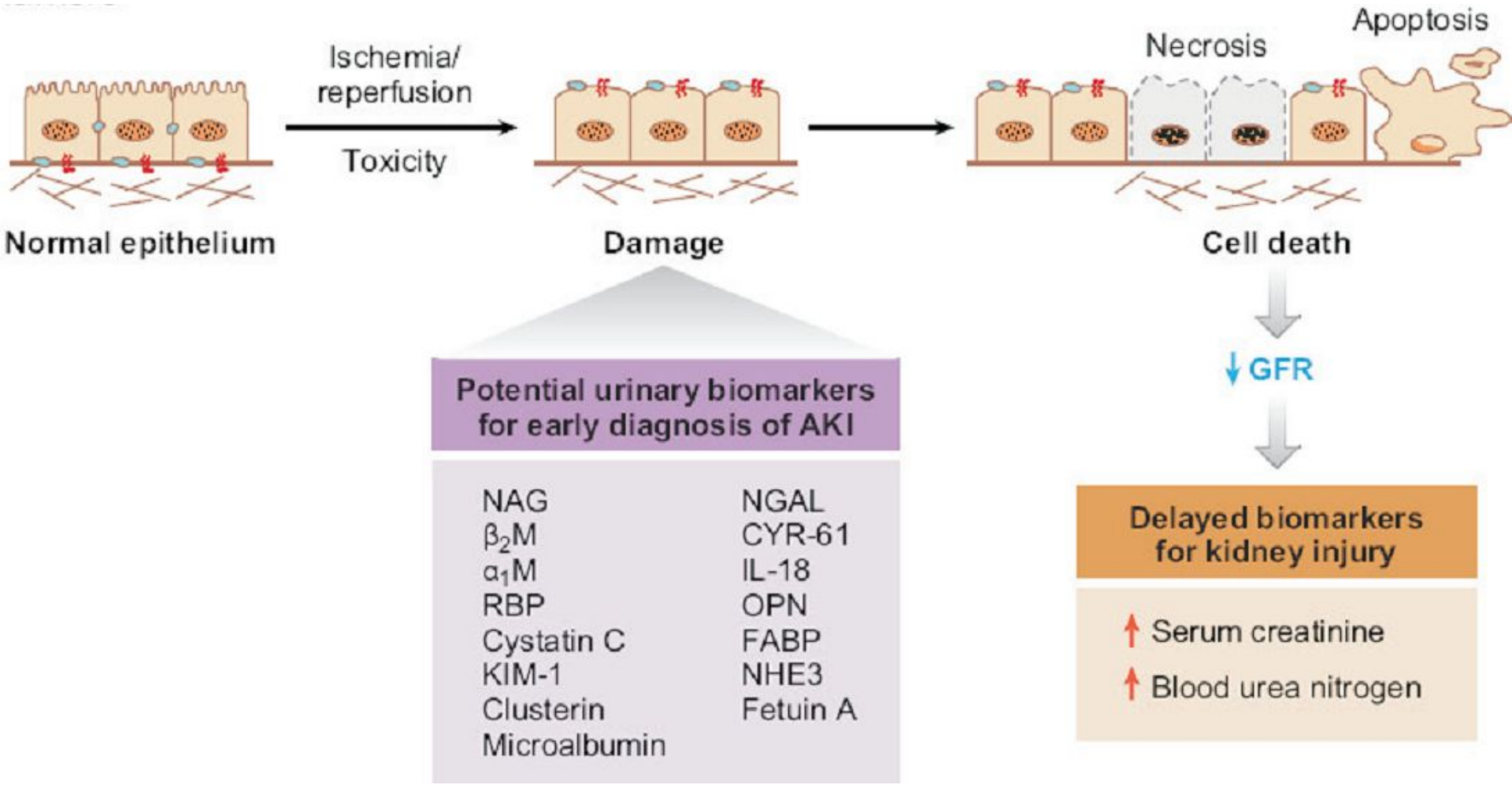
NICE National Institute for Health and Care Excellence

- В ОИТ летальность пациентов с ОПН, нуждающихся в заместительной почечной терапии, составляет 70-80%.

emedicinehealth
experts for everyday emergencies

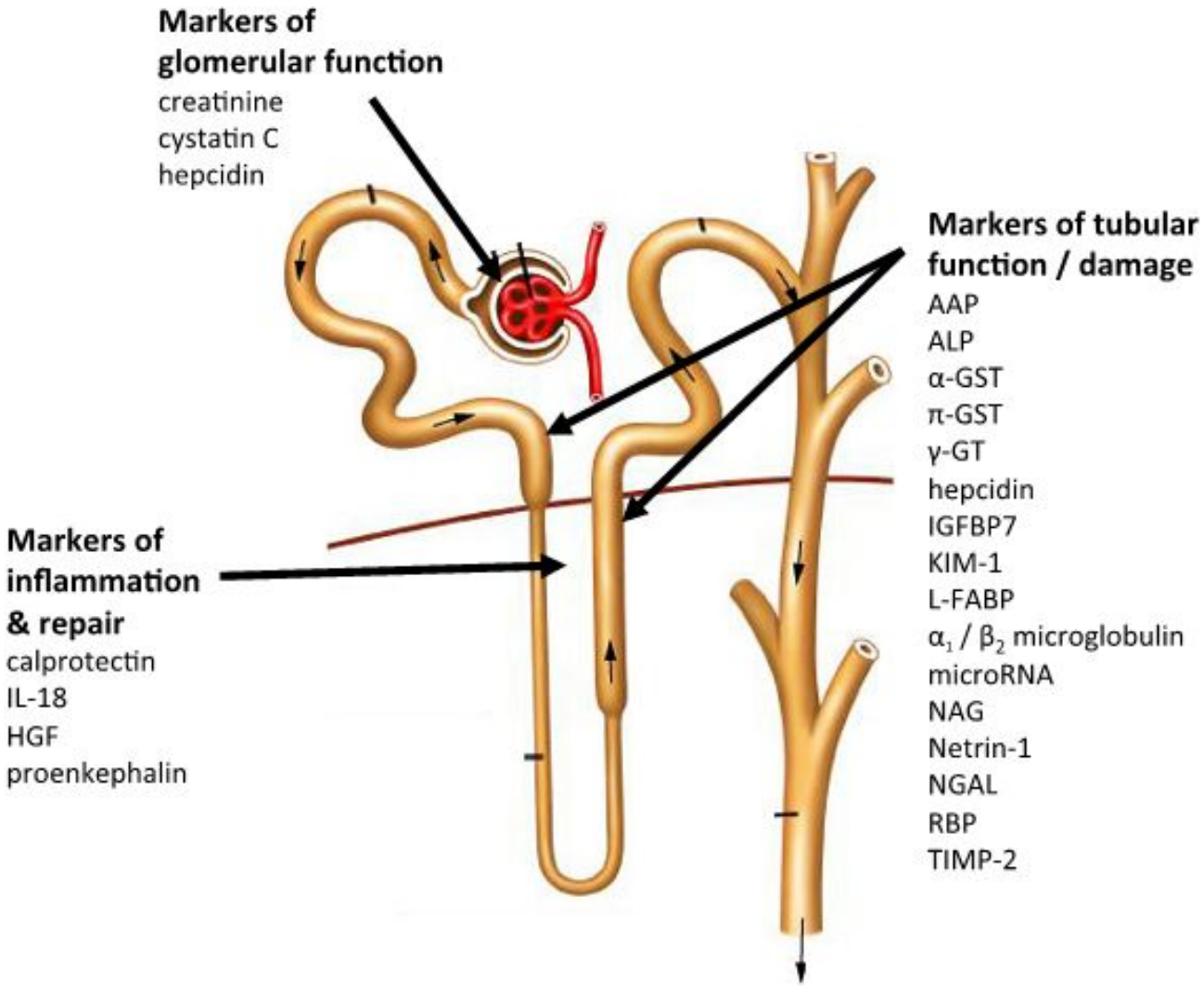
- Госпитальная летальность при ОПН 40-50%
- Хроническая болезнь почек у 19-31% выживших при ОПН
- Хронический диализ у 12,5% выживших при ОПН

Биомаркеры



Adiyanti S.S. et al. Acta Med Indones-Indones J Intern Med 2012; 44:246-255

Биомаркеры



Ostermann, Joannidis Critical Care 2016; 20:299

Cystatin C (цистатин С)

- полипептид, ингибитор цистеиновой протеазы
- стабильно синтезируется клетками с ядрами
- свободно фильтруется
- полностью реабсорбируется
- не подвержен влиянию таких факторов, как пол, вес, мышечная масса

Цистатин С в сыворотке – маркер изменения СКФ - **«быстрый креатинин»**

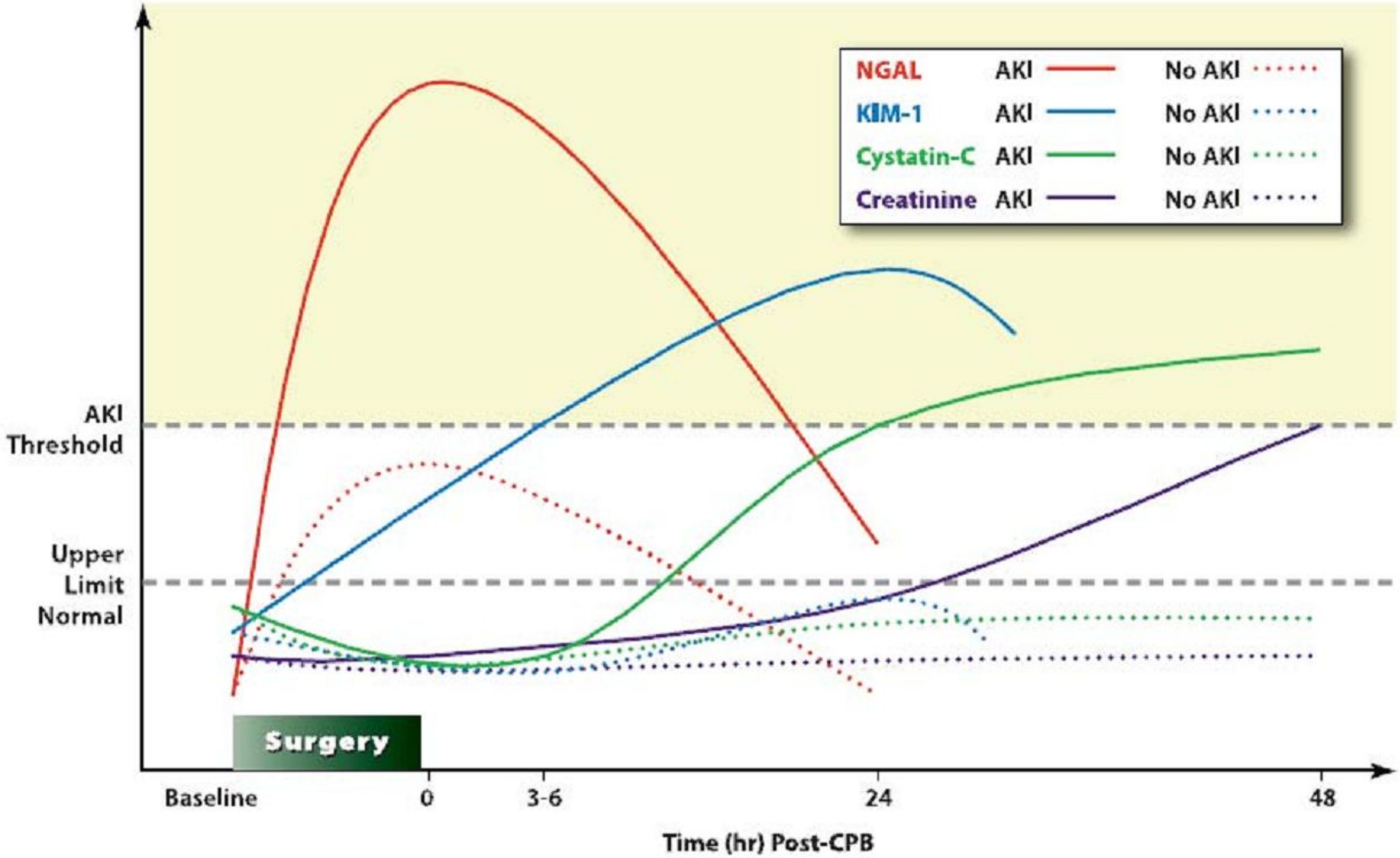
Цистатин С в моче – маркер повреждения канальцев

NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

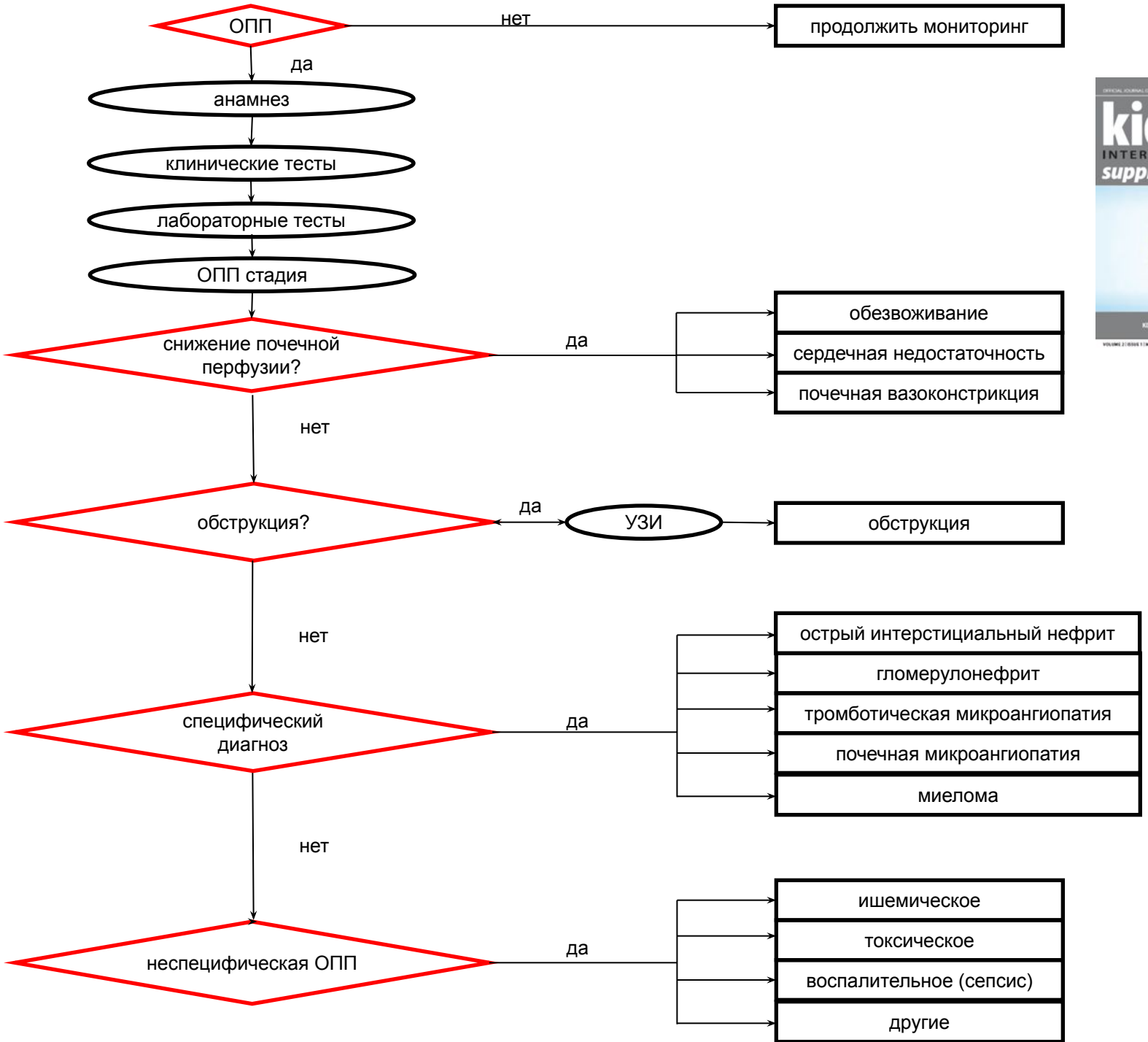
- небольшая белковая молекула весом 25 kD
- синтезируется клетками находящимися в состоянии стресса (воспаление, ишемия и т.п.) – в том числе почечным эпителием

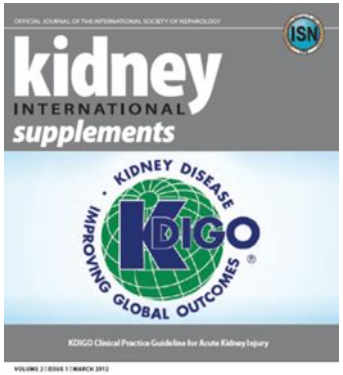
NGAL в моче указывает на активное повреждение почек – **«тропонин почки»**

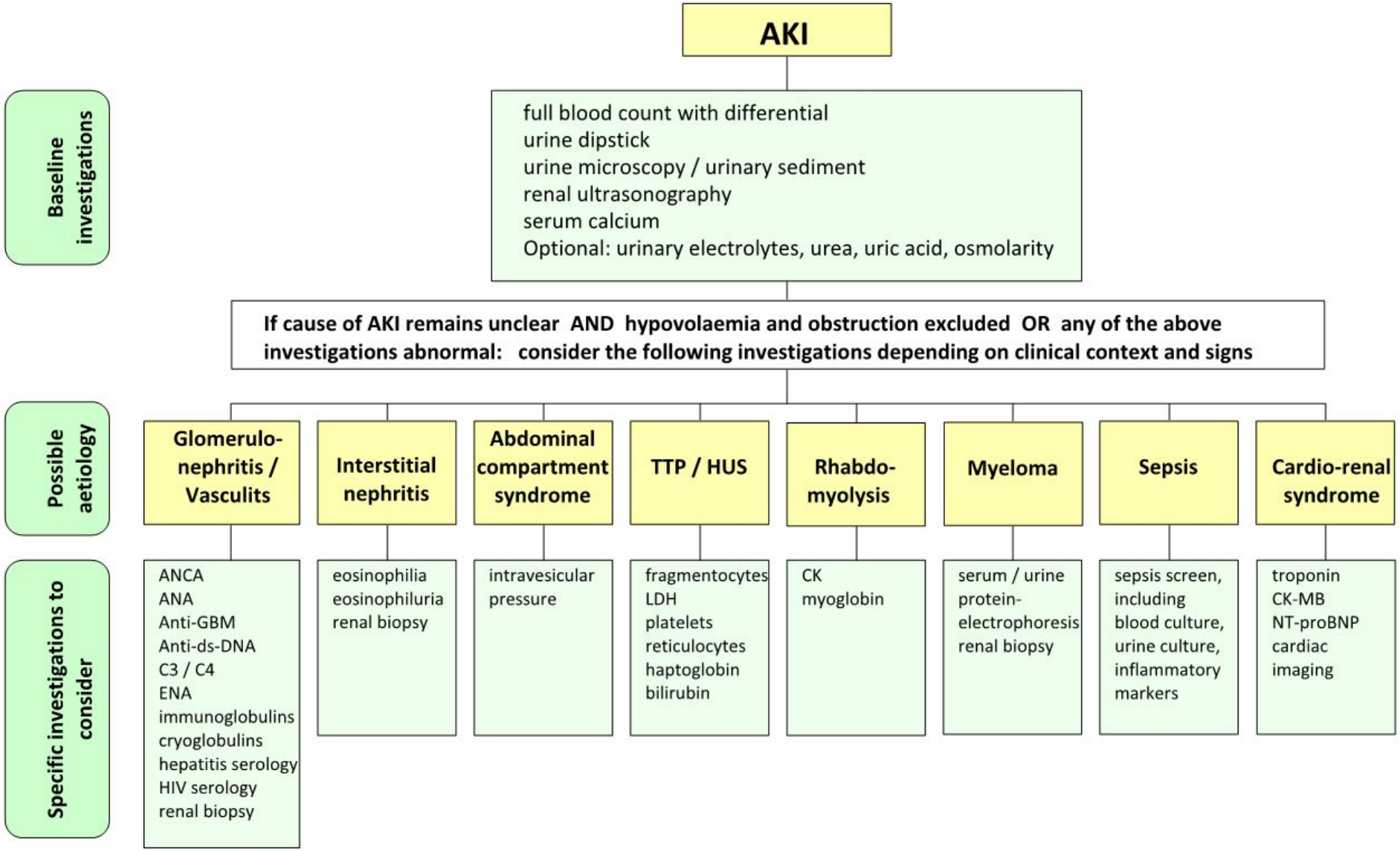
NGAL в плазме выявляет патофизиологическое состояние, связанное с развитием ОПП – **«холестерин ЛПНП»** для почек



В настоящее время недостаточно данных, позволяющих включить биомаркеры в практические руководства.


ОПП
нет
продолжить мониторинг
да
анамнез
клинические тесты
лабораторные тесты
ОПП стадия
снижение почечной перфузии?
да
обезвоживание
сердечная недостаточность
почечная вазоконстрикция
нет
обструкция?
да
УЗИ
обструкция
нет
специфический диагноз
да
острый интерстициальный нефрит
гломерулонефрит
тромботическая микроангиопатия
почечная микроангиопатия
миелома
нет
неспецифическая ОПП
да
ишемическое
токсическое
воспалительное (сепсис)
другие


kidney
INTERNATIONAL
supplements
KIDNEY DISEASE
IMPROVING GLOBAL OUTCOMES
KDIGO



Ostermann, Joannidis Critical Care 2016; 20:299

Концентрационные индексы

	преренальная ОПН	ОКН
Натрий мочи ммоль/л	< 20	> 40
Фракционная экскреция натрия $(FE_{Na+}) = \frac{(Na\ м. / Na\ пл.)}{(Cr\ м. / Cr\ пл.)} \times 100\%$	< 1%	> 1 %

Введение диуретиков делает неинформативными индексы, использующие Na в моче

FE_{Na+} информативен только при олигурии

Ренгенконтрастные препараты, тяжелые ожоги, печеночная недостаточность могут вызывать ОКН с FE_{Na+} < 1 %

Д/диагностика ОПН от ХПН

- наличие хронических заболеваний и факторов, способствующих нарушению функции почек
- признаки ХПН: полиурия, анемия, артериальная гипертензия, зуд, истощение
- изменения почек при УЗИ
- почечная остеодистрофия

Показания для биопсии почек при ОПП

- не ясна причина ОПП
- подозрение на заболевания, требующие специфической терапии (гломерулонефрит, аллергический интерстициальный нефрит)
- наличие симптомов и признаков системного заболевания (длительная лихорадка, необъяснимая анемия)
- сохранение почечной недостаточности более 3-4 недель при нормальном размере почек
- ОПП после трансплантации

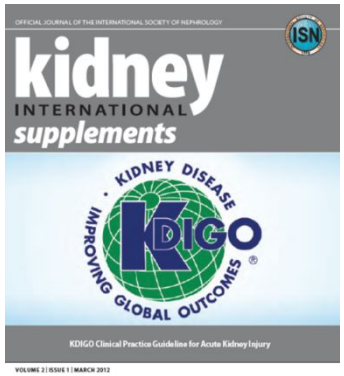
Патофизиологические последствия ОПН

Сердечно-сосудистые	гипердинамия, кардиомиопатия, перикардит
Легочные	отек легких, альвеолит, пневмония, легочное кровотечение
Желудочно-кишечные	нарушение перистальтики, эрозии, язвы, кровотечение, панкреатит, колит
Нейромышечные	нейропатия, миопатия, энцефалопатия
Иммунологические	нарушение гуморального и клеточного иммунитета и иммунологической активности
Гематологические	анемия, геморрагический диатез
Метаболические	инсулинорезистентность, гиперлипидемия, активация катаболизма белков, уменьшение уровня антиоксиданотов

Druml W: Intensive Care Med 2004; 30: 1886-90

Лечение ОПП в зависимости от стадии

Высокий риск	1	2	3
По возможности отменить все **нефротоксичные препараты**			
Устранить **гиповолемию** и обеспечить **перфузионное давление**			
Обеспечить функциональный гемодинамический мониторинг			
Контроль сывороточного креатинина и диуреза			
Избегать гипергликемии			
Рассмотреть альтернативы к радиоконтрастным исследованиям			
	Неинвазивные методы исследования		
	Рассмотреть методы инвазивного исследования		
		Коррекция доз препаратов	
		Рассмотреть потребность в ЗПТ	
		Рассмотреть перевод в ОИТ	
			Избегать КПВ



Часто применяемые нефротоксичные препараты:

- НПВС
- ИАПФ
- аминогликозиды *не использовать для лечения инфекции, если есть менее нефротоксичная альтернатива (2А)
  *вводить в однократной суточной дозе (2В)
  *если возможно и оправдано, использовать местно (2В)
- ванкомицин
- амфотерицин *использовать в виде липидного комплекса (2А)
  *для лечения микозов использовать альтернативы с сопоставимым терапевтическим эффектом (1А)
- рентгеноконтрастные препараты
- гидроксиэтилкрахмал

Инфузионная терапия

- для поддержания внутрисосудистого объема (при отсутствии геморрагического шока) рекомендуется использовать изотонические кристаллоиды, а не коллоиды (2B)

Ацетилцистеин

- рекомендуется не использовать для профилактики ОПП у пациентов в критическом состоянии (2D), для профилактики развития послеоперационного ОПП (1A)
- рекомендуется принимать *per os* в сочетании с внутривенными изотоническими кристаллоидами при повышенном риске контраст-индуцированного ОПП (2D)

Питание при ОПП

- обеспечить 20-30 ккал/кг/сут (2C)

- не ограничивать в белке с целью избежать или отсрочить ЗПТ (2D)

- белок (2D):
  - 0,8-1 г/кг/сут без гиперкатаболизма и ЗПТ;
  - 1-1,5 г/кг/сут при ЗПТ;
  - до 1,7 г/кг/сут при продленной ЗПТ и гиперкатаболизме

- преимущественно энтеральное питание (2C)

Диуретики

- не использовать диуретики для профилактики ОПП (1B)
- не использовать диуретики для лечения ОПП, исключая случаи гипергидратации (2C)
- не использовать диуретики для ускорения восстановления почечной функции или уменьшения продолжительности или частоты ЗПТ (2B)
- не использовать низкие дозы допамина для профилактики или лечения ОПП (1A)

Начало ЗПТ

- незамедлительно при жизнеугрожающих изменениях в водном, электролитном и кислотно-щелочном равновесии
- до развития симптомов уремической интоксикации
- абсолютные значения мочевины и креатинина не являются решающими факторами
- должно определяться степенью недостаточности других органов; наличием состояний, поддающихся коррекции ЗПТ (ацидоз, гипергидратация); лабораторной и клинической оценкой почечной функции в динамике
- ЗПТ противопоказана: неконтролируемая артериальная гипотензия; тяжелая дегидратация; кровотечение или тяжелая коагулопатия (?); неразрешенная хирургическая ситуация (?)

Средние значения Ur и Cr при начале ЗПТ

Авторы, год	**n**	**Ur, ммоль/л**	**Cr, мкмоль/л**
Ronco et al., 2000	425	18	318
Mehta et al., 2001	166	30	396
Schiffl et al., 2002	160	32	442
Saudan et al., 2006	206	30	428
Tolwani et al., 2008	200	27	376
Palevsky et al., 2008	1124	24	362
Bellomo et al., 2009	1508	23	334
Faulhaber-Walter et al., 2009	157	22	273

Выбор вены для диализного катетера

Правая яремная вена	Наименьший контакт со стенкой сосуда
Бедренная вена	Выше частота инфекции? Чаще дисфункция катетера Больше рециркуляция
Левая яремная вена	Выше частота стеноза Чаще дисфункция катетера
Подключичная вена с доминантной стороны	Наибольшая частота стеноза – проблемы постоянного венозного доступа при ХПН Сохранить недоминантную сторону на случай постоянного сосудистого доступа

- катетеризация под контролем УЗИ (1А)
- RgОГК сразу после установки - положение катетера (1В)

Заместительная почечная терапия

Гемодиализ

Гемофильтрация

Гемодиафлтрация

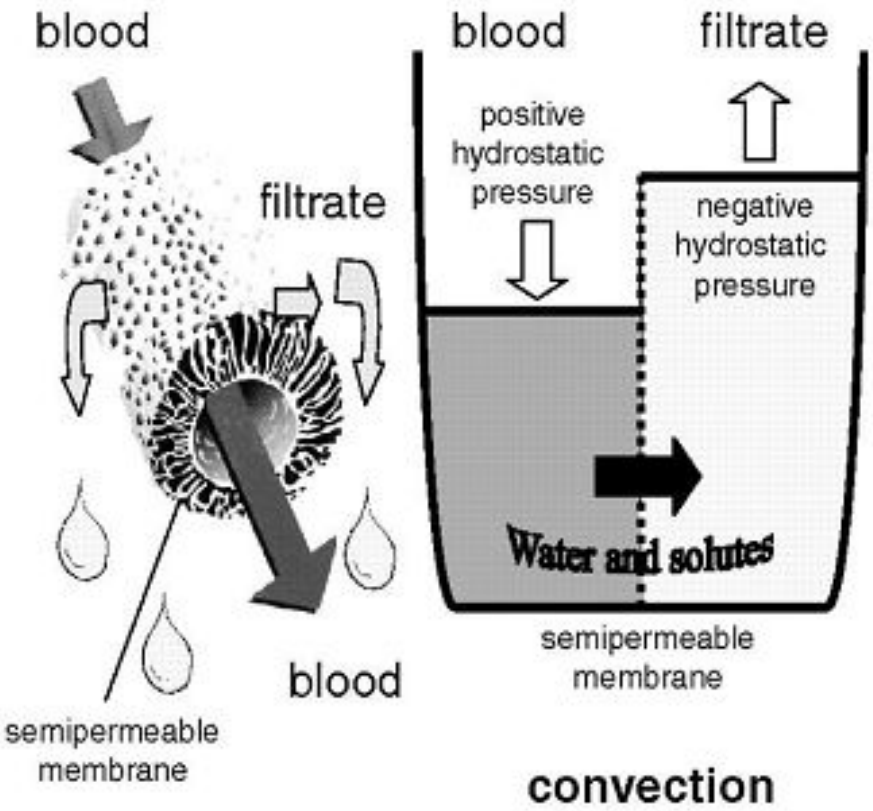
Изолированная ультрафильтрация

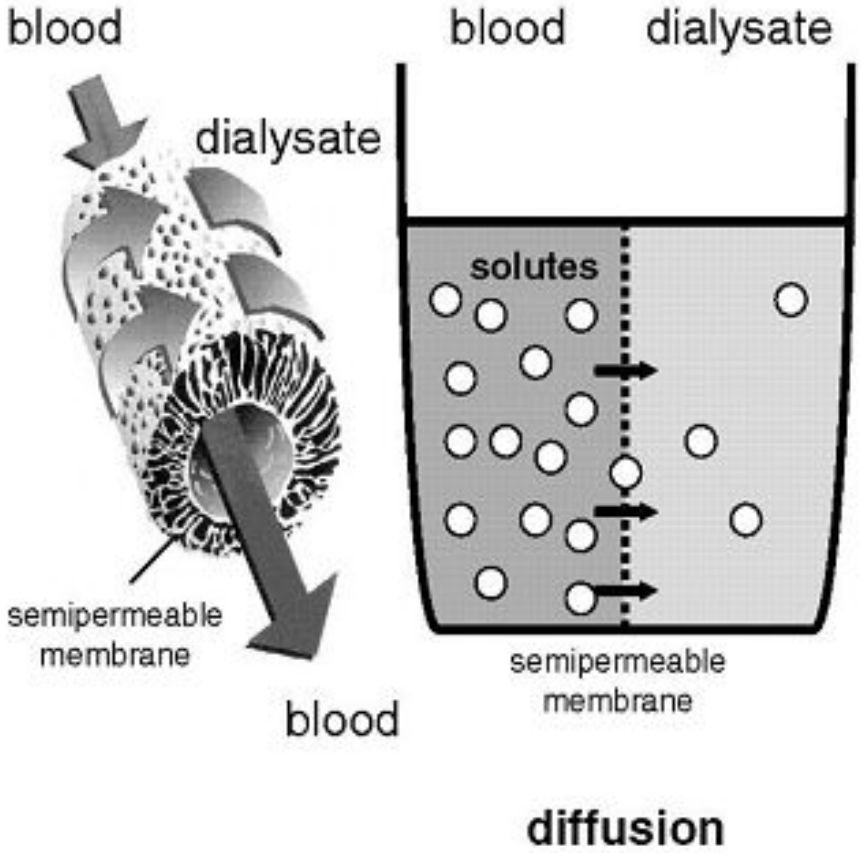
Перитонеальный диализ

Механизмы ЗПТ

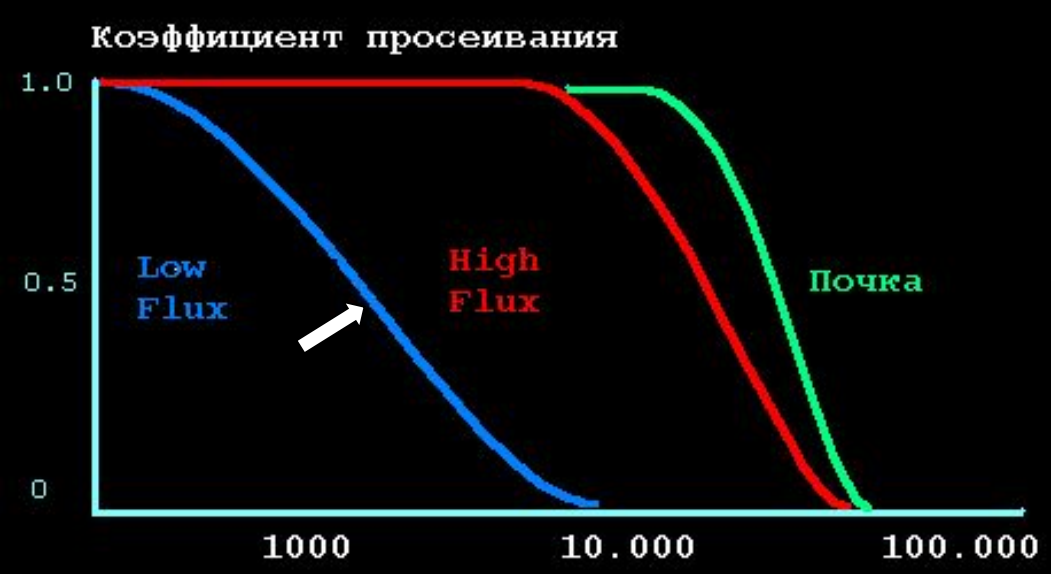
Конвекция (фильтрация)

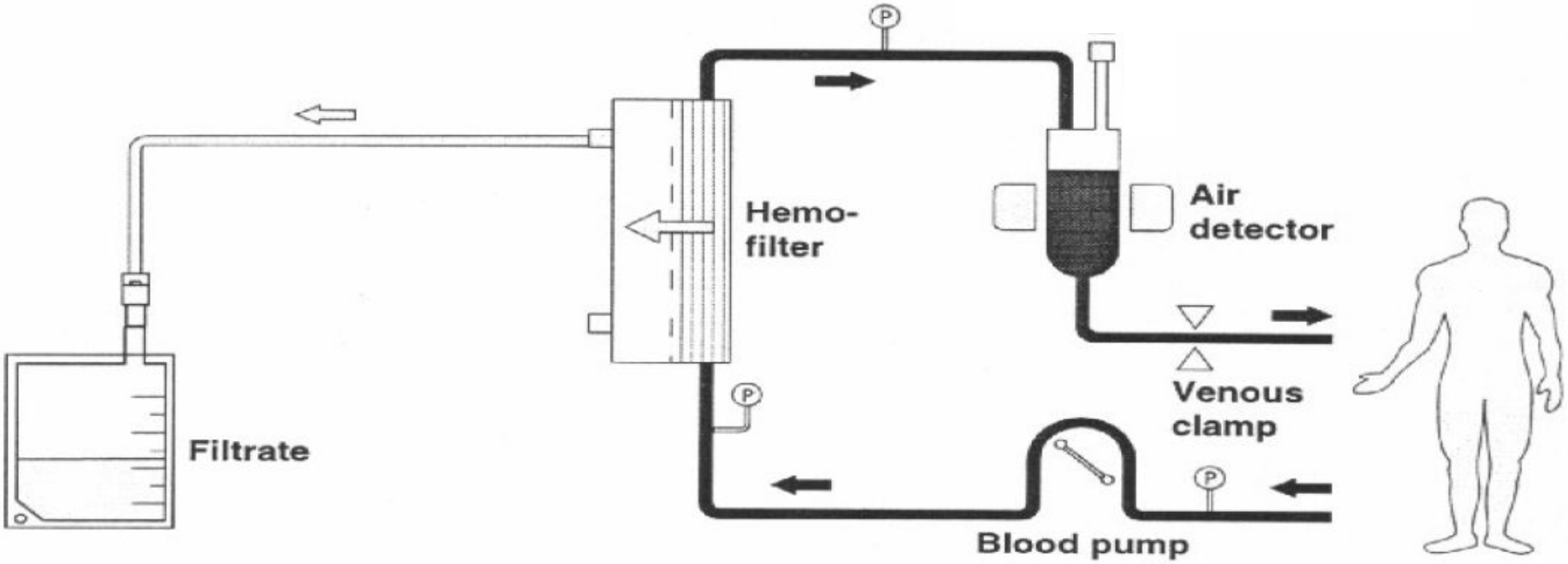
Диффузия (диализ)



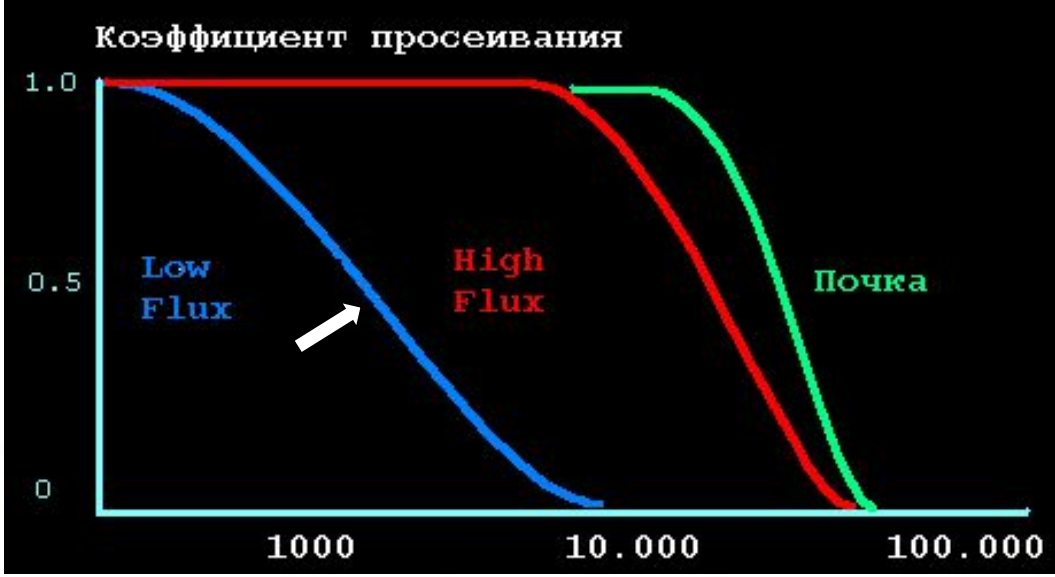


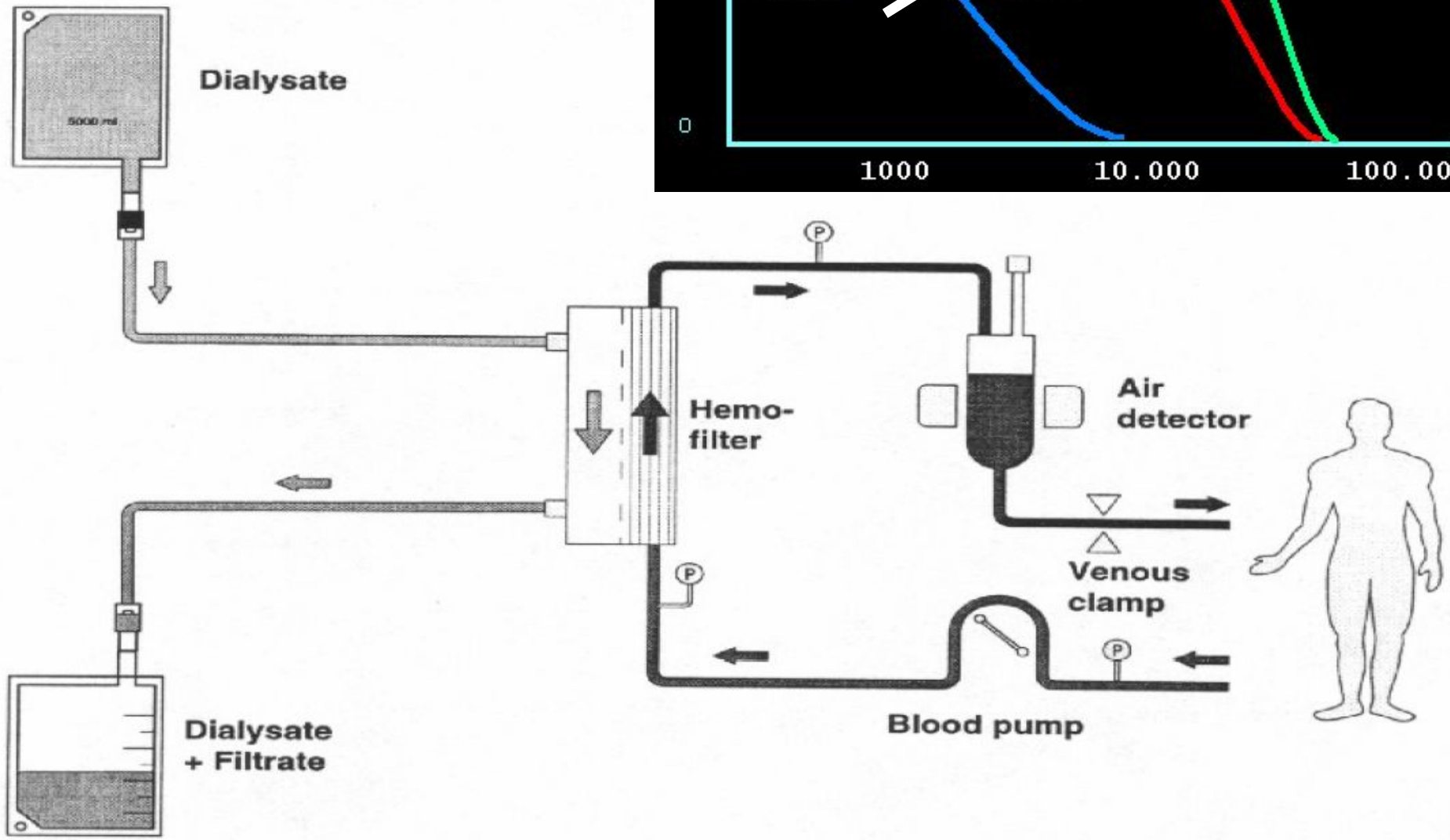
Ультрафильтрация





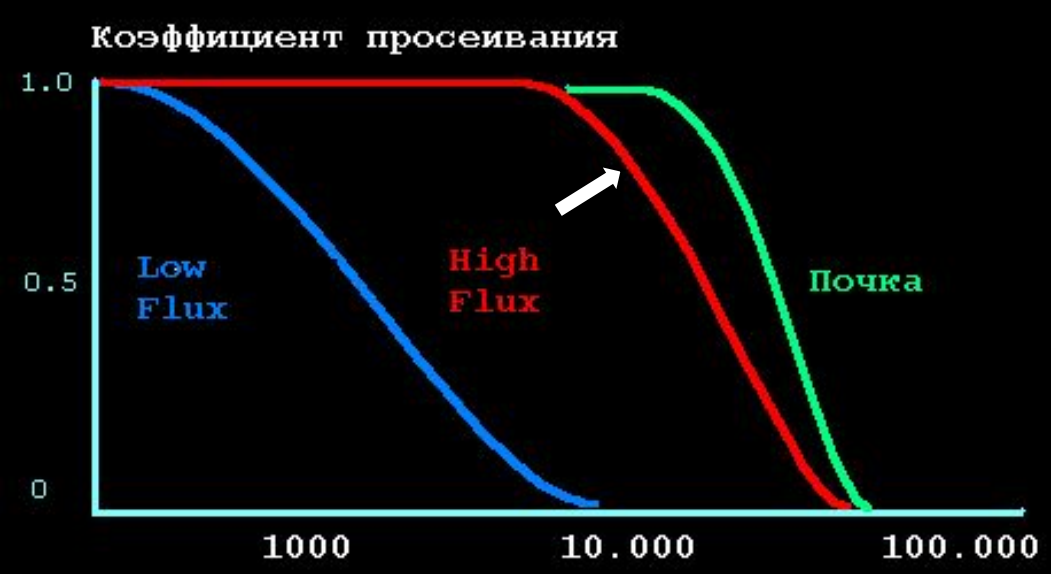
Гемодиализ

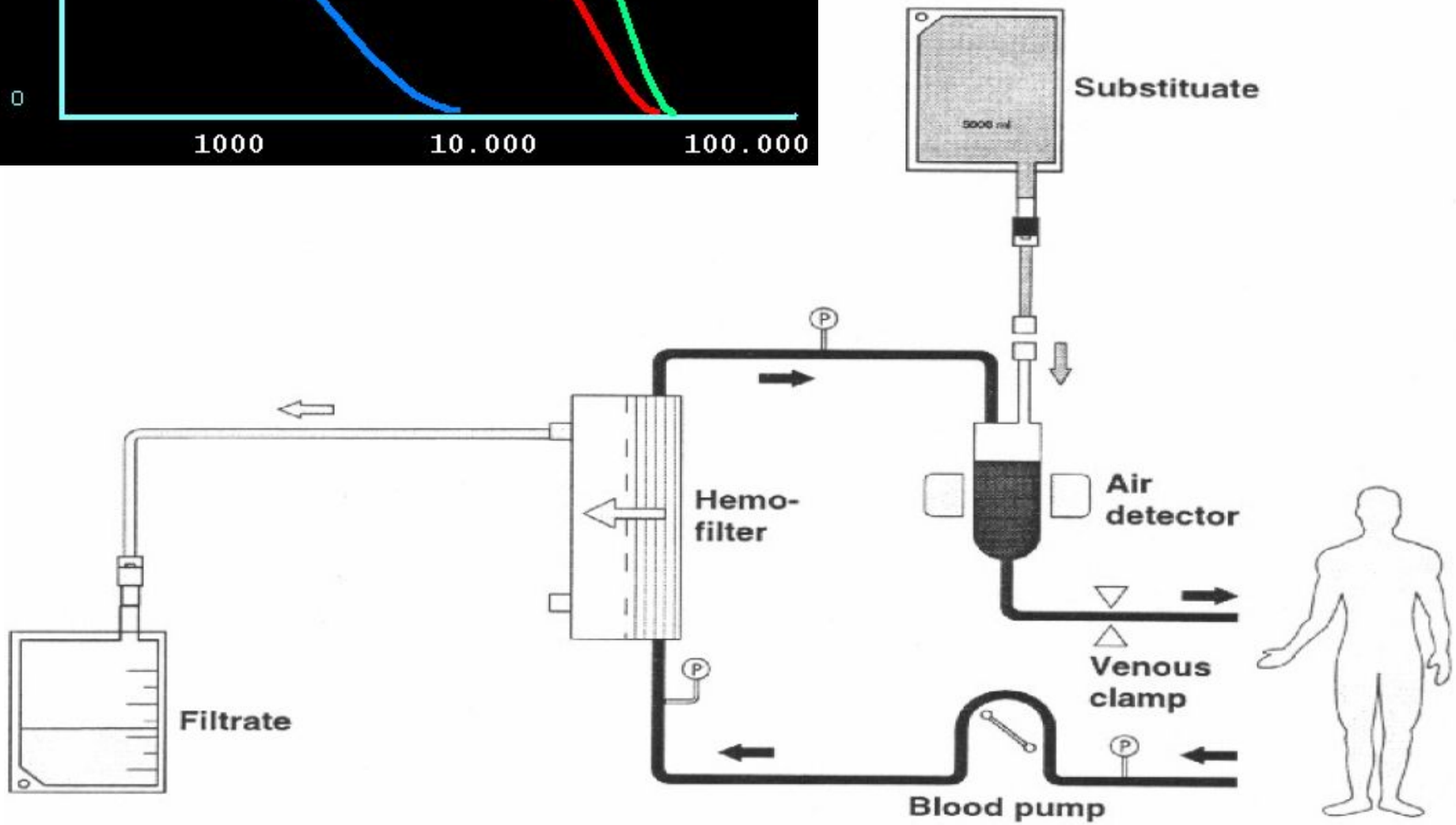

Коэффициент просеивания
1.0
0.5
0
Low Flux
High Flux
Почка
1000
10.000
100.000


Dialysate
Hemo-filter
Air detector
Venous clamp
Blood pump
Dialysate + Filtrate

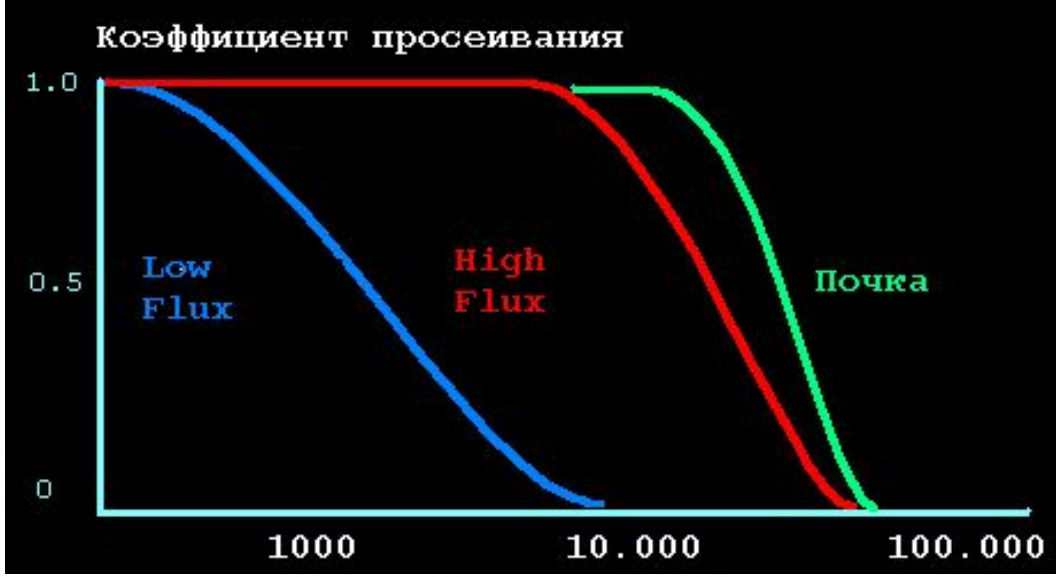
Гемофильтрация

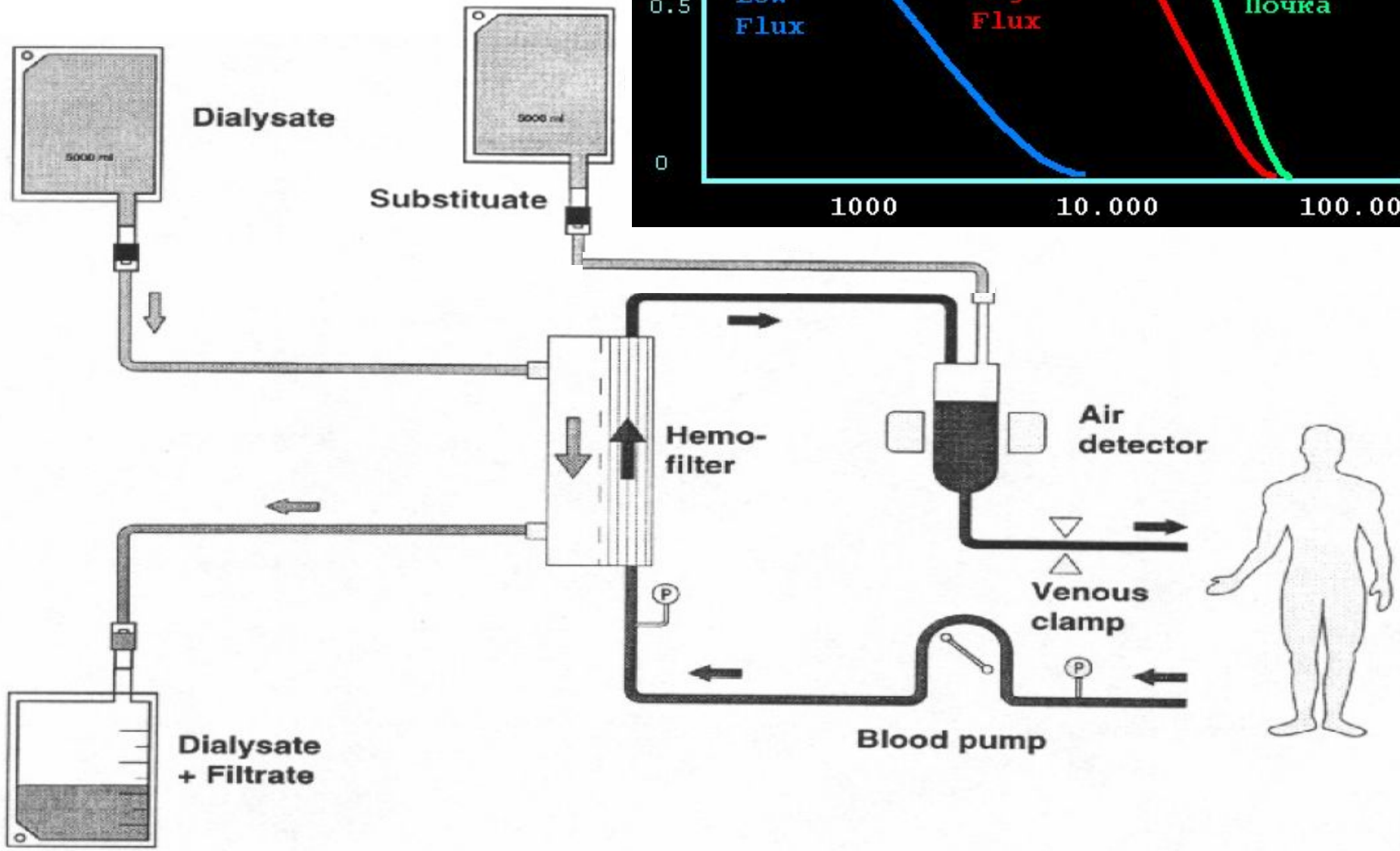
(Высокообъёмная ГФ: > 35 мл/кг/ч)





Гемодиафильтрация





Перитонеальный диализ

- диффузионный обмен через брюшину (полупроницаемая мембрана), удаление воды за счет механизма осмоса
- не требуется сосудистого доступа, антикоагуляции, формирования экстракорпорального контура, нет проблемы биосовместимости
- клиренс меньше экстракорпоральных методик
- постепенный и непрерывный характер процедуры
- у пациентов в критическом состоянии перитонеальный диализ является резервным методом ЗПТ
- с появлением современного оснащения (катетеры, циклеры) ПД становиться проще и эффективней

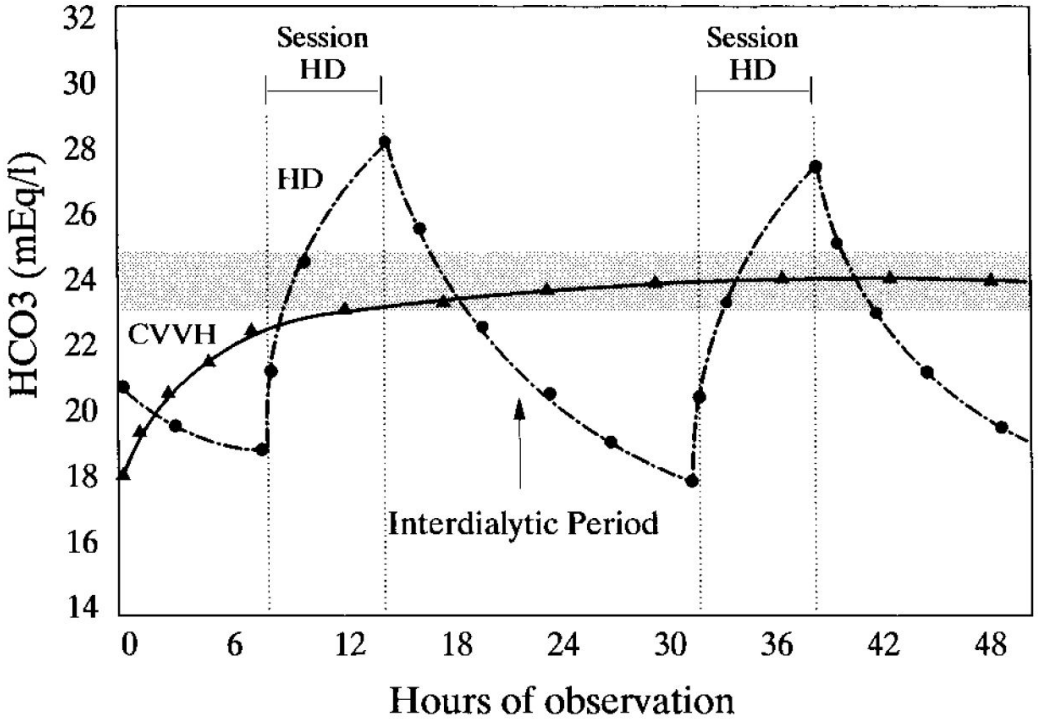
Продленная заместительная почечная терапия

- предпочтительней у гемодинамически нестабильных пациентов (2B)

- предпочтительней у пациентов с острым повреждением головного мозга или другими причинами повышенного ВЧД и отека мозга (2B)

- рекомендуемый объем эффлюента 20-25 мл/кг/ч (1A)

- рекомендуемая доза ≥ 25 мл/кг/ч



Neri M at al. Critical Care 2016; 20:318

Ronco C at al. Nephrol Dial Transplant 1998; 13[Suppl 6]:79–85

Постоянная ЗПТ	Прерывистая ЗПТ
Относительно низкий клиренс токсинов в единицу времени	Высокий клиренс уремических токсинов
Стабильный внутрисосудистый объём и состав крови	Быстрые изменения внутрисосудистого объёма и состава крови
Гемодинамическая стабильность	Гемодинамический стресс
Полноценная инфузионная терапия	Ограничения в проведении инфузионной терапии
Пациент «привязан» к аппарату ЗПТ	Пациент свободен для диагностики и ухода
Высокая трудоемкость и стоимость	Меньшая трудоемкость и стоимость
Необходимость постоянной антикоагуляции	Нет необходимости в постоянной антикоагуляции
Гибридные методики ЗПТ (8-12 ч ежедневно)	

Заключение

- развитие ОПН резко увеличивает летальность
- этиология ОПН обычно многофакторная
- неотложное устранение обратимых причин ОПН значительно улучшает прогноз
- наиболее эффективными и доказанными методами профилактики и лечения остаются устранение гиповолемии, поддержание перфузионного давления и минимизация нефротоксического действия
- нельзя затягивать консервативную терапию – чем тяжелее состояние пациента, тем раньше необходимо начинать ЗПТ