

Дац А.В., Дац Л.С.

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Резюме. В обзорной статье представлен анализ научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science, посвященных патофизиологическим и клиническим особенностям острого почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Наряду с прямым повреждающим воздействием вируса SARS-CoV-2 на почки и системным последствием вирусной инфекции существуют общие повреждающие факторы острого почечного повреждения для всех критических состояний. Данные о прямом повреждающем воздействии вируса и системном последствии вирусной инфекции противоречивы и требуют дальнейших исследований. Гиповолемия часто встречается на ранних стадиях COVID-19, поэтому экстренное введение жидкости имеет решающее значение для профилактики и лечения острого почечного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Оптимизация волемического объема с целью профилактики и предотвращения прогрессирования ОПП до тяжелой степени, требующей проведения заместительной почечной терапии, приобретает особую значимость при ограничении ресурсов в условиях пандемии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, острое почечное повреждение, патофизиология, диагностика, лечение

Dats A.V., Dats L.S.

PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, 100 Yubileyny microdistrict, 664049 Irkutsk, Russia

Abstract. The review article presents an analysis of scientific articles indexed in the PubMed and Web of Science databases on the pathophysiological and clinical features of acute renal injury in patients with a new coronavirus infection. In addition to the direct damaging effects of the SARS-CoV-2 virus on the kidneys and the systemic consequence of viral infection, there are common damaging factors of acute renal injury for all critical conditions. Data on the direct damaging effects of the virus and the systemic consequence of viral infection are contradictory and require further research. Hypovolemia is common in the early stages of COVID-19, so emergency fluid administration is critical for the prevention and treatment of acute kidney injury in patients with novel coronavirus infection. Optimization of liquid volume in order to prevent and prevent the progression of AKI to a severe degree requiring renal replacement therapy is of particular importance when resources are limited in a pandemic.

Key words: novel coronavirus infection COVID-19, acute renal injury, pathophysiology, diagnosis, treatment

Коронавирусная инфекция COVID-19 – это острое респираторное заболевание, причиной которого является новый коронавирус SARS-CoV-2, может проявляться острым почечным повреждением (ОПП), особенно у пациентов в критическом состоянии. Частота ОПП, ассоциированного с COVID-19, значительно варьирует в разных исследованиях в зависимости от географического местоположения и количества тяжелобольных пациентов и составляет более 20% среди общего количества госпитализированных пациентов и более 50% – в отделениях интенсивной терапии [1–7].

ОПП, обусловленное COVID-19, связано с высокой смертностью и служит независимым фактором риска летальности у пациентов с COVID-19.

Патофизиология COVID-19 напоминает патофизиологию других коронавирусных инфекций, при этом имеет отличительные особенности [8]. Вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к рецептору ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) на клетках-мишенях с последующей интернализацией и репликацией вируса. Рецепторы АПФ2 высоко экспрессируются в клетках верхних и нижних дыхательных путей, что определяет наибольшую концентрацию вирусных частиц в этих местах и объясняет высокую контагиозность ороназальных капель и аэрозолей, а также преобладание респираторных симптомов [9]. В меньшей степени рецепторы АПФ2 экспрессируются в клетках миокарда, эпителиальных клетках почек, энтероцитах и эндотелиальных клетках во многих органах, что объясняет внелегочные проявления [10]. Помимо предполагаемого прямого цитопатического вирусного повреждения, тяжелая инфекция COVID-19 часто осложняется вызванной инфекцией микроангиопатией или состоянием гиперкоагуляции, которое вызывает капиллярный, венозный и/или артериальный тромбоз [11], что может привести к повреждению органов [12, 13]. При патологоанатомических исследованиях почти во всех органах были выявлены широко распространенные микротромбы [10].

Преобладающими патологоанатомическими изменениями в летальных случаях COVID-19 были диффузное альвеолярное повреждение, коагулопатия и гемодинамические нарушения. Клиническим проявлением морфологии диффузного альвеолярного повреждения является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Наличие гиперкоагуляционного состояния у пациентов с COVID-19 подтверждается наличием выраженного увеличения продуктов деградации фибрина и D-димеров, микротромбозов в различных органах и высокой частотой тромбоэмболических событий. Эти изменения указывают на то, что в коагулопатии инфекции COVID-19 преобладает гиперкоагуляция с вторичным фибринолизом. Тромбоэмболические поражения чаще всего присутствовали в печени (39,4%), затем сердце (21,4%) и легких (13,7%). Гемодинамические нарушения, такие как коагуляционный некроз вследствие гипоксии и/или гипоперфузии, отеки и застойные явления часто наблюдались в почках (53,3%), печени (48,3%), ЦНС (30,9%), желудочно-кишечном тракте (18,1%), легких (8%) и селезенке (5,2%) [10].

Вовлечение внелегочных органов ограничивалось легким паренхиматозным воспалением (например, миокардит, гепатит, энцефалит) [10]. Прямое вирусное цитопатическое поражение внелегочных органов в недавно проведенных исследованиях не расценивалось как причина органной недостаточности при новой коронавирусной инфекции [10, 14, 15].

Патогенез ОПП у пациентов с COVID-19 является многофакторным, наряду с прямым повреждающим воздействием вируса SARS-CoV-2 на почки и системным последствием вирусной инфекции существуют общие повреждающие факторы ОПП для всех критических состояний и назначенной при этом интенсивной терапии [7].

Первоначально предполагалось, что SARS-CoV-2 непосредственно приводит к повреждению почечных канальцев, что было основано на документированной повышенной экспрессии рецептора АПФ-2 в почках. Патологоанатомические исследования при электронной микроскопии обнаружили наличие вирусных частиц SARS-CoV-2 как в канальцевом эпителии, так и в подоцитах, что указывает на прямую инфекцию почек [16, 17, 18]. Результаты последующих исследований, направленные как на ультраструктурные, так и на молекулярные данные о вирусе, исключили его прямое присутствие в местах повреждения почек и позволили предположить, вероятно, более важные механизмы повреждения, такие как цитокиновый шторм, отложение иммунных комплексов и микрососудистую дисфункцию [19, 20].

Микрососудистая дисфункция вследствие повреждения эндотелия, характеризуется высоким уровнем D-димера и является ключевым фактором риска коагулопатии при COVID-19 [21, 22]. Активация комплемента и тромботическая микроангиопатия являются важными механизмами повреждения почек, при этом не установлено, что они вызывают ОПП при COVID-19. Уровень цитокинов при COVID-19 повышается лишь умеренно (в 20 000 раз ниже, чем у пациентов с сепсисом) и поэтому маловероятно, что они будут непосредственно патогенами для большинства пациентов [23]. Умеренно повышенные цитокины отражают основное критическое заболевание, а не представляют собой «шторм»

воспалительных процессов как таковых [23]. Роль врожденной и адаптивной иммунной дисфункции в патогенезе ОПП при COVID-19 должно быть приоритетом дальнейших исследований.

Значительные и незаметные потери жидкости вследствие учащенного дыхания и лихорадки, а также желудочно-кишечных потерь при COVID-19 могут быстро приводить к уменьшению объема жидкости, что является важным потенциальным фактором развития ОПП так же, как и при других заболеваниях [7]. При развитии вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций повышается риск вторичного ОПП, связанного с сепсисом [24]. В ходе лечения пациенты в критическом состоянии могут подвергаться воздействию нефротоксинов, в частности антибиотиков, которые могут вызвать повреждение канальцев или острый интерстициальный нефрит.

Перекрестные повреждения легких и почек у пациентов с COVID-19 имеют сложный механизм. Острое повреждение легких, возникающее у пациентов с COVID-19, может привести к нарушению функции почек за счет влияния на газообмен и высвобождение провоспалительных медиаторов [25, 26]. Нарушения баланса жидкости и кислотно-щелочного гомеостаза при ОПП могут усугублять тяжесть ОРДС у пациентов с COVID-19 [27]. В лечении ОРДС и тяжелой пневмонии, связанной с COVID-19, при проведении искусственной вентиляции легких используют положительное давление в конце выдоха, что приводит к повышению системного венозного давления, повышению внутригрудного давления, повышению давления в почечных венах, снижению почечной перфузии и клубочковой фильтрации и создает высокий риск ОПП [25, 28]. Более того, искусственная вентиляция легких с положительным давлением может повышать симпатический тонус, что приводит к вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы [29]. Повышение внутрибрюшного давления вследствие перегрузки жидкостью также создает высокий риск ОПП [28].

Ранняя диагностика ОПП имеет важное значение, поскольку при своевременном лечении оно обратимо, и шансы пациентов на выживание высоки. Консенсусный отчет 25-й рабочей группы "Инициативы качества острых заболеваний" (ADQI) рекомендовал диагностировать ОПП, связанное с COVID-19, согласно критериям Клинических Практических Рекомендаций по Острому Почечному Повреждению (KDIGO) [7, 30].

Потенциальные факторы риска ОПП, обусловленные COVID-19: пожилой возраст, тяжесть COVID-19, высокий индекс массы тела, хроническая болезнь почек, иммунодепрессивное состояние, перегрузка жидкостью, гиповолемия/обезвоживание, курение, рабдомиолиз, гипертония, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, инвазивная вентиляция легких, воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков и вазопрессоров, а также повышенные маркеры воспаления, например, ферритин, С-реактивный белок, D-димеры [7].

Учитывая, что не существует специфических методов лечения ОПП, связанных с COVID-19, лечение должно соответствовать общепринятым практическим рекомендациям по общему ведению ОПП [7, 30] и международным рекомендациям по ведению сепсиса и септического шока 2021 [31]. У большинства пациентов успешное лечение состоит из [30, 32-35]:

- поддерживающей терапии с постоянным контролем объемного статуса и электролитов;
- своевременного выявления и лечения основной причины (например, сепсиса, обструкции мочевыводящих путей);
- раннего выявления и коррекции опасных для жизни осложнений (например, гиперкалиемии, ацидоза, объемной перегрузки).

У пациентов с ОПП, обусловленным COVID-19, необходим постоянный контроль объемного статуса и артериального давления (АД). При преренальном ОПП раннее введение жидкости может быть как диагностическим, так и лечебным. При ОПП, вторичном по отношению к гиповолемии, функция почек может быстро улучшиться в ответ на внутривенное введение жидкости. Как гиповолемия, так и перегрузка объемом связаны с худшими исходами, поэтому жизненно важно тщательно контролировать баланс жидкости [30]. Быстрая коррекция сниженного объема (гиповолемии) или перегрузки объемом (особенно, если это связано с ухудшением сердечного выброса), может привести к регрессу ОПП [30, 32, 33].

Целью внутривенной инфузионной терапии являются экстренное восполнение сосудистого объема (внутривенная реанимация, целенаправленная жидкостная терапия), замена патологических потерь жидкости и поддержание физиологической потребности в воде [36].

Реанимационная инфузионная терапия направлена на восстановление гемодинамической стабильности за счет восстановления внутрисосудистого объема. Заместительная жидкостная терапия обеспечивает ежедневную потребность в воде и электролитах и восполняет любые продолжающиеся аномальные потери жидкости. Поддерживающая жидкостная терапия должна обеспечивать постоянную ежедневную потребность в воде и электролитах (т. е. натрий 1 ммоль/кг, калий 1 ммоль/кг и вода 25–35 мл/кг); скорость введения поддерживающей жидкости должна быть не более 100 мл/час.

Если у пациента гиповолемия, необходимо немедленно начать внутривенную инфузионную терапию, чтобы улучшить перфузию почек, при этом избегать перегрузки объемом [30, 32, 33]. Экстренная внутривенная инфузионная терапия (жидкостная реанимация) включает внутривенное болюсное введение 500 мл кристаллоидов в течение 15 минут. Щадящее болюсное введение (например, 250 мл) возможно, если у пациента в анамнезе имеется сердечная недостаточность [35]. После каждого введения кристаллоидов проводится оценка гемодинамического статуса и определяются показания для дальнейшего болюсного введения жидкости по 250–500 мл.

Оценка реакции пациента на каждое введение жидкости заключается в тщательном клиническом обследовании и мониторинге [36]:

- времени наполнения капилляров;
- частоты пульса;
- АД (включая проверку на постуральную гипотензию) – с учетом исходного АД пациента;
- яремного венозного давления;
- признаков отека легких;
- выделения мочи [36].

У пациентов в критическом состоянии при отсутствии гиперкалиемии первоначальная инфузионная терапия проводится сбалансированными кристаллоидными растворами (содержат калий) [30, 32, 33, 35]. Если имеется гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л) или есть подозрение на рабдомиолиз, следует использовать физиологический раствор (0,9% хлорид натрия). После лечения и разрешения гиперкалиемии следует перейти на сбалансированный кристаллоид из-за риска гиперхлоремического метаболического ацидоза, связанного с чрезмерным использованием физиологического раствора [32].

Пациентам с риском ОПП или с установленным ОПП необходим ежедневный постоянный мониторинг состояния объемного статуса [33]:

- оценку гемодинамического статуса, включая постуральное АД;
- мониторинг веса;
- суточный и куммулятивный гидробаланс;
- контроль уровня электролитов.

При восстановлении гемодинамической стабильности и появлении эволемии необходимо скорректировать назначение внутривенных жидкостей в соответствии с текущими потребностями пациента в жидкости с целью предотвращения перегрузки объемом и отека легких [32]. Повышенный риск перегрузки объемом существует у пациентов с чрезмерной инфузионной терапией при олигурии/анурии или при наличии сердечной недостаточности в анамнезе [33].

Вазопрессорная поддержка рекомендуется, если у пациента сохраняется тяжелая гипотензия, несмотря на адекватную объемную реанимацию (например, при септическом/гиповолемическом шоке) [30, 32, 33]. Вазопрессоры следует использовать только при постоянном мониторинге гемодинамики. Среднее АД следует поддерживать на уровне ≥ 65 мм рт. ст. (необходимо корректировать в соответствии с исходным АД пациента) [30, 33].

Норадреналин обычно является вазопрессором выбора. Имеется мало исследований, которые могли бы помочь в выборе вазопрессоров у пациентов с ОПП и септическим шоком [30, 33]. Если гипоперфузия почек вызвана нарушением функции сердца из-за снижения систолической функции левого желудочка, для оптимизации сердечного выброса необходимо назначение инотропных средств

(например, добутамина) [33]. KDIGO не рекомендуют использовать низкие дозы дофамина для лечения ОПП, так как он может ухудшить перфузию почек [30].

Введение жидкости в сочетании с увеличением проницаемости сосудов, часто приводит к значительной перегрузке жидкостью у пациентов в критическом состоянии. Недавние исследования показывают, что смертность увеличивается у пациентов, получивших большие объемы жидкости. Метаанализ, проведенный в 2020 г., показал, что перегрузка жидкостью (определяемой прибавкой веса $> 5\%$) и положительный кумулятивный баланс жидкости связаны с повышенной смертностью пациентов в критическом состоянии (исключены из исследования пациенты с ранней целенаправленной терапией). Риск смертности увеличивался в 1,19 раза (95% ДИ 1,11–1,28) на литр увеличения положительного баланса жидкости [37].

В результате чрезмерной инфузионной терапии у пациентов при ОПП, обусловленном гиповолемией, может возникнуть перегрузка объемом. Чаще всего это наблюдается у пациентов с сепсисом. А также перегрузка объемом может возникнуть при олигурии у пациентов с ренальным или постренальным ОПП. Тахипноэ, хрипы при аускультации легких (отек легких), периферические отеки указывают на перегрузку жидкостью [38]. Признаки объемной перегрузки при поступлении встречаются реже [38].

Из-за риска возникновения перегрузки объемом не следует назначать внутривенную инфузионную терапию на срок более 24 часов. Если у пациента имеется перегрузка объемом, для достижения эуволемии необходимо назначение петлевого диуретика или определить показания к ЗПТ, а также ограничить введение натрия и жидкости [30, 33]. Петлевые диуретики также можно использовать для перевода олигурического ОПП в неолигурическое ОПП [30, 33]. Неспособность справиться с перегрузкой объемом может привести к осложнениям, включая отек легких [37]. При явной перегрузке объемом (особенно при наличии отека легких) петлевые диуретики назначаются незамедлительно.

Согласно рекомендациям KDIGO, не следует использовать диуретики для предотвращения развития ОПП [30]. Не следует назначать петлевые диуретики при гиповолемии или гипотензии, так как усугубляется гемодинамическая нестабильность. Пациенты с перегрузкой объемом нуждаются в тщательном наблюдении и ведении, чтобы снизить риск неблагоприятного исхода. Отсутствие эффекта (усиление диуреза) при назначении петлевых диуретиков является показанием для заместительной почечной терапии (ЗПТ) [38]. Нет никаких доказательств в поддержку рутинного использования петлевых диуретиков для лечения ОПП при отсутствии перегрузки объемом [30, 33].

Наряду с поддерживающей терапией и лечением любых осложнений важно своевременное выявление и лечение основной причины ОПП [30, 32]. Преренальное ОПП чаще всего вызвано сепсисом вследствие пневмонии; потерей жидкости при одышке, гипертермии или диарее; снижением потребления жидкости у немощных, пожилых пациентов и недостаточным объемом вводимых жидкостей для возмещения потерь. Лечение направлено на улучшение объемного статуса пациента и восстановление перфузии почек путем осторожного внутривенного введения жидкости, при необходимости вазопрессорной терапии [32].

После установления диагноза сепсис у пациентов с COVID-19 назначают лечение в соответствии с Международными рекомендациями по ведению сепсиса и септического шока 2021 [31]. При наличии гипоперфузии (уровень лактата ≥ 2 ммоль/л), вызванной сепсисом или септическим шоком, следует инициировать введение кристаллоидных растворов и вазопрессоров для достижения целевых значений поддержания среднего АД > 65 мм рт. ст. и снижения уровня лактата < 2 ммоль/л в сыворотке крови. Рекомендуются вазопрессором первой линии у пациентов с сепсисом является норадреналин, поскольку дофамин не следует использовать в этой группе пациентов. Необходимо учитывать, что нормальный уровень лактата в сыворотке недостижим у всех пациентов с септическим шоком, и что уровень лактата в сыворотке следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других причин повышенного уровня лактата. Пациентам с гипоперфузией или шоком, вызванным сепсисом, необходимо вводить не менее 30 мл/кг кристаллоидной жидкости внутривенно в течение первых 3 часов жидкостной реанимации [31].

Для оценки реакции сердечно-сосудистой системы на объемную нагрузку используют болюсное введение жидкости или пассивный подъем ног в сочетании с измерением ударного объемам сердечного

выброса или пульсового давления [31]. В регионах с ограниченными ресурсами, где измерение УО или СВ может оказаться невозможным, увеличение пульсового давления $> 15\%$ может указывать на то, что пациент реагирует на жидкость при использовании теста с пассивным подъемом ног в течение 60–90 секунд [72].

При подозрении или подтверждении ОПП необходимо отменить нефротоксичные препараты и другие препараты, которые могут повлиять на функцию почек [33, 35]. К распространенным нефротоксичным препаратам относятся аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и йодсодержащие контрастные вещества [30]. Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II могут усугублять ОПП, снижая способность почек адаптироваться к изменениям перфузионного давления. Диуретики или другие антигипертензивные средства повышают риск гиповолемии/гипотензии.

Если необходимо продолжать прием потенциально токсичного препарата, нужно скорректировать дозу, назначить максимально короткий курс лечения, контролировать уровень препарата в крови. А также необходимо пересмотреть и скорректировать дозы всех других лекарств в соответствии со степенью нарушения функции почек [33].

При обструктивном ОПП ключевым моментом является устранение обструкции. Проводится катетеризация мочевого пузыря, если обструкция подозревается клинически и не может быть быстро исключена с помощью УЗИ. Необходима консультация уролога и/или рентгенолога при пиелонефрите (проведение УЗИ в течение 6 часов), обструкции единственной почки, двусторонней обструкции верхних мочевыводящих путей или осложнениях, вторичных по отношению к обструкции [32]. Нефростомия или стентирование мочеточника необходимо выполнить как можно быстрее и не позднее, чем в течение 12 часов после постановки диагноза. Стентирование мочеточника показано при наличии стриктуры мочеточника, камня или внешнего обструкционного образования. Литотрипсия или хирургическое удаление могут потребоваться, если обструкция вызвана камнями в лоханочно-мочеточниковом соединении. Диагностическая лапаротомия может быть показана при подозрении на опухоль. ЗПТ может потребоваться при устранении основной обструкции, если имеется тяжелый ацидоз, объемная перегрузка, электролитные или уремические осложнения [32].

Гиперкалиемия является частым осложнением ОПП. Это может привести к мышечной слабости, сердечным аритмиям (например, брадикардии, блокаде пучка Гиса, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии). Лечение зависит от степени тяжести и наличия мышечных и/или сердечных осложнений. Лечение гиперкалиемии сопровождается постоянным мониторингом калия и глюкозы в сыворотке крови. Гиперкалиемия возникает в результате нарушения выведения калия, лизиса клеток или разрушения тканей.

При легкой гиперкалиемии (калий от 5,5 до 5,9 ммоль/л) [32, 39] необходимо уменьшить потребление калия с продуктами и жидкостями, богатыми калием, и отменить препараты, повышающие его концентрацию в сыворотке (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики). Дополнительно с целью выведения калия из организма можно рассмотреть назначение катионообменной смолы/полимера (сульфонат полистирола кальция 15 г перорально три-четыре раза в день; 30 г ректально один раз в день (в виде удерживающей клизмы в течение 9 часов с последующим промыванием для удаления смолы из толстой кишки)), необходима коррекция дозы в зависимости от уровня калия в сыворотке [39].

Перед лечением умеренной гиперкалиемии (калий от 6,0 до 6,4 ммоль/л) необходима регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) [32, 39]. При отсутствии острых изменений ЭКГ, соответствующих гиперкалиемии, проводится инфузия инсулина 10 единиц и 125 мл 20% раствора глюкозы [32, 39] в течение 15 минут, действие начинается через 10–20 минут и продолжается от 4 до 6 часов. Необходим мониторинг гликемии каждый час. На основании ЭКГ и скорости повышения уровня калия в сыворотке необходимо рассмотреть возможность дополнительного назначения сальбутамола 10–20 мг для ингаляций через небулайзер в виде разовой дозы [39]. Пациентам с ишемической болезнью сердца рекомендуется более низкая разовая доза – 10 мг, при тахикардии в анамнезе сальбутамол противопоказан [32, 39].

Внутривенное введение инсулина/глюкозы и небулайзерное введение сальбутамола приводит к временному внутриклеточному перемещению калия. Дополнительно можно рассмотреть введение катионообменной смолы/полимера (сульфонат полистирола кальция: 15 г перорально три-четыре раза в день; 30 г ректально один раз в день (в виде удерживающей клизмы в течение 9 часов с последующим промыванием для удаления смолы из толстой кишки), необходима коррекция дозы в зависимости от уровня калия в сыворотке [39]. Если на ЭКГ наблюдаются изменения, соответствующие гиперкалиемии (остроконечные зубцы Т, уплощенные зубцы Р, широкие комплексы QRS), лечение такое же, как и при тяжелой гиперкалиемии (см. ниже).

Лечение тяжелой гиперкалиемии (калий $\geq 6,5$ ммоль/л) [32, 39]. Если у пациента тяжелая гиперкалиемия или умеренная гиперкалиемия с сопутствующими изменениями ЭКГ, необходимо [39] перевести пациента в отделение интенсивной терапии, обеспечить кардиомониторинг и немедленное внутривенное введение хлорида кальция или глюконата кальция для защиты сердца. Через 5–10 минут повторить ЭКГ и рассмотреть возможность введения дополнительной дозы, если изменения ЭКГ сохраняются [32, 39]. Эффект появляется через 3 минуты и длится от 30 до 60 минут. Хлорид кальция и глюконат кальция не эквивалентны по дозе. Разовая доза кальция хлорида равна 10 мл 10% раствора, разовая доза глюконата кальция составляет 30 мл 10% раствора. Соли кальция защищают сердце от аритмий, не снижая уровень калия в сыворотке [39]. Немедленно проводится инфузия инсулина/глюкозы так же, как и при умеренной гиперкалиемии (см. выше) [32, 39]. Дополнительно назначается небулайзерный сальбутамол, так же, как и при умеренной гиперкалиемии (см. выше).

При острой тяжелой гиперкалиемии возможно использование катионообменных смол/полимеров (патиромера первоначально 8,4 г перорально один раз в день, с коррекцией дозы в зависимости от ответа и уровня калия в сыворотке, максимум 25,2 г/день или циклосиликата натрия-циркония 10 г перорально три раза в день в течение до 72 часов первоначально, затем по 5 г один раз в день, с коррекцией дозы в зависимости от реакции и уровня калия в сыворотке (обычная поддерживающая доза от 5 г через день до 10 г один раз в день) [39]. Если умеренная или тяжелая гиперкалиемия не поддается быстрому медикаментозному лечению, необходимо провести ЗПТ [33]. В клинической практике бикарбонат натрия рутинно используется для лечения острой гиперкалиемии, хотя доказательств в поддержку его использования мало [39]. Его можно вводить при гиперкалиемии с гиповолемией и ацидозом.

Роль петлевых диуретиков в лечении гиперкалиемии, связанной с ОПП, остается спорной. Петлевые диуретики могут использоваться с осторожностью для регулирования объема у пациентов с ОПП, у которых явно наблюдается перегрузка объемом, и существует теоретическое обоснование, позволяющее предположить, что они могут быть полезны при лечении гиперкалиемии [30]. В рекомендациях KDIGO указано, что петлевые диуретики не следует использовать регулярно для лечения ОПП [30]. Применение петлевых диуретиков показано (в условиях отделения интенсивной терапии) только в том случае, если у больного с ОПП-ассоциированной гиперкалиемией имеется объемная перегрузка.

Метаболический ацидоз относится к частым метаболическим нарушениям при ОПП, возникает преимущественно вследствие нарушения выведения метаболических кислот на фоне низкой скорости клубочковой фильтрации и при повышении выработки молочной кислоты у пациентов с сепсисом. При тяжелом метаболическом ацидозе наблюдается относительная резистентность к вазопрессорам [38]. При тяжелом метаболическом ацидозе ($\text{pH} < 7,2$; бикарбонат венозной крови < 16 ммоль/л) необходимо вводить бикарбонат натрия, если нет признаков объемной перегрузки [38]. Бикарбонат натрия следует применять только в отделении интенсивной терапии из-за риска объемной перегрузки и/или гипернатриемии и/или ионизированной гипокальциемии. Перед введением бикарбоната натрия необходимо скорректировать низкоионизированный Ca_2+ . Ионизированный Ca_2+ снижается при быстрой коррекции ацидоза, что может спровоцировать тетанию, судороги и нестабильность гемодинамики. Из-за несовместимости растворов бикарбоната и кальция их вводят в разные вены [38]. Показание к ЗПТ: рефрактерный ацидоз ($\text{pH} < 7,15$), не поддающийся медикаментозному лечению и тяжелый метаболический ацидоз на фоне объемной перегрузки [33].

Отек легких при ОПП может возникнуть в результате чрезмерного внутривенного введения жидкости у пациента с гиповолемическим преренальным ОПП; при стенозе почечной артерии, обструкции почек,

сердечной недостаточности. Учитывая высокую смертность при остром отеке легких, экстренная помощь имеет жизненно важное значение [32]:

- необходимо усадить пациента вертикально, назначить кислород со скоростью потока 15 л/мин через резервуарную маску и определить показания к ИВЛ с положительным давлением;
- затем ввести внутривенно нитроглицерин с титрованием дозы, поддерживая систолическое АД > 95 мм рт. ст.;
- введение петлевых диуретиков при стабильной гемодинамике и устраненной гиповолемии [30, 33].

Использование внутривенных нитратов и петлевых диуретиков является временной мерой, рефрактерный отек легких является показанием к экстренной ЗПТ [33].

Заключение. ОПП является частым осложнением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и связано с высокой летальностью. Патогенез ОПП у пациентов с COVID-19 является многофакторным, включающим как прямое повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на почки, так и системные последствия инфекции, а также механизмы, связанные с критическим состоянием и его лечением. Системные последствия повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 проявляются эндотелиальной дисфункцией, коагулопатией, активацией комплемента и, вероятно, являются важными механизмами развития ОПП у части пациентов с COVID-19 и требуют дальнейших исследований. Лихорадка и учащение дыхания увеличивают незаметную потерю жидкости у пациентов с COVID-19 поэтому своевременное устранение гиповолемии имеет решающее значение для снижения частоты ОПП.

Важно быстрое распознавание и лечение ОПП. Вследствие отсутствия специфических методов лечения ОПП, связанных с COVID-19, лечение должно соответствовать общепринятым практическим рекомендациям по общему ведению ОПП. У большинства пациентов с ОПП приоритетом в лечении является коррекция гиповолемии, своевременное выявление и лечение основной причины, раннее выявление и коррекция опасных для жизни осложнений. Особое внимание заслуживает лечение ОРДС после устранения шока, при перегрузке жидкостью необходимо назначение петлевого диуретика или ЗПТ, а также ограничение вводимой жидкости и натрия. Чтобы не допустить гиповолемию необходимы гемодинамический мониторинг, оценка веса пациента, контроль куммулятивного и суточного гидробаланса. При ограничении ресурсов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции оптимизация вolemического объема позволяет предупредить развитие и предотвратить прогрессирование ОПП до тяжелой степени, требующей проведения ЗПТ.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Дац Андрей Владимирович – 70% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Дац Людмила Сергеевна – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, перевод, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.22. Инфекционные болезни

Список литературы:

1. Pei G., Zhang Z., Peng J., et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol. 2020 Jun. 31 (6). 1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
2. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26. 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28. 395 (10229). 1054–1062. doi: 10.1016/

S0140-6736 (20) 30566-3.

4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26. 323 (20). 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
5. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 209–218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Mohamed M.M.B., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E., et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020 May 13. 1 (7). 614–622. doi: 10.34067/KID.0002652020.
7. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020. 16. 747–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
8. *Lancet Respiratory Medicine*. COVID-19: pathophysiology of acute disease. May 2021 [internet publication]. <https://www.thelancet.com/series/COVID-19-pathophysiology>.
9. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International J of Oral Science*. 2020. 12 (1). 8. 10.1038/s41368-020-0074-x.
10. Peiris S., Mesa H., Aysola A., et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909679>.
11. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020. 324 (8). 799–801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
12. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020. 18 (7). 1738–42.
13. CDC COVID-19 Response Team, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States. *Morbidity and mortality weekly report* 69 (12). 2020 February 12–March 16. 343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
14. Menezes R.G., Rizwan T., Saad Ali S., et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: a systematic review of current evidence. *Leg Med (Tokyo)*. 2021 Dec 7. 54:102001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648585/>.
15. Raviraj K.G., Shobhana S.S., Findings and inferences from full autopsies, minimally invasive autopsies and biopsy studies in patients who died as a result of COVID19: a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Sep. 18 (3). 369–81.
16. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
17. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug. 31 (8). 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.
18. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. 383 (6). 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
19. Rossi G.M., Delsante M., Pilato F.P., et al. Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against "SARS-CoV-2 Nephropathy". *Kidney Int Rep*. 2020 May 17. 5 (7). 1100–1105. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.005.
20. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep. 31 (9). 2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.
21. Goldstein S.L., Dahale D., Kirkendall E.S., et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020 Mar. 97 (3). 580–588. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.015.
22. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020 Aug. 98 (2). 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
23. Min C.K., Cheon S., Ha N.Y., et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016 May 5.

6:25359. doi: 10.1038/srep25359.

24. Cuadrado-Payán E., Montagud-Marrahi E., Torres-Elorza M., et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020 May 16. 395 (10236). e84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7.
25. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J., et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr. 46 (4). 654–672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
26. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res*. 2019 Oct. 68 (10). 825–839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
27. See Y.P., Young B.E., Ang L.W., et al. Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective observational cohort study. *Nephron*, 2021. 145 (3). 256–264. <https://doi.org/10.1159/000514064>.
28. Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar. 3 (2). 562–70. doi: 10.2215/CJN.03090707.
29. Dudoignon E., Moreno N., Deniau B., et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Aug. 39 (4). 453–455. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.006.
30. Кидро I. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar. 2 (1). 1–138.
31. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
32. Royal College of Physicians. Acute care toolkit 12: acute kidney injury and intravenous fluid therapy. October 2015 [internet publication]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000117/management-recommendations>.
33. Kanagasundaram S., Ashley C., Bhojani S., et al. Renal Association clinical practice guideline acute kidney injury (AKI). August 2019 [internet publication].
34. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) Final Version: Review Date: August 2019 -August 2024.
35. Anathhanam S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013. 43 (4) : 323-8. quiz 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350317>.
36. 119. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Clinical guideline CG174. May 2017 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/chapter/Recommendations>.
37. Messmer A.S., Zingg C., Müller M., et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies* *Critical Care Medicine*. 2020 Dec. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Complications. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications>.
39. UK Kidney Association (formerly The Renal Association). Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. June 2020 [internet publication]. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults>.

References:

1. Pei G., Zhang Z., Peng J., et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jun. 31 (6). 1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
2. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26. 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28. 395 (10229). 1054–1062. doi: 10.1016/

S0140-6736 (20)30566-3.

4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26. 323 (20). 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
5. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 209–218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
6. Mohamed M.M.B., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E., et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020 May 13. 1 (7). 614–622. doi: 10.34067/KID.0002652020.
7. Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020. 16. 747–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
8. *Lancet Respiratory Medicine*. COVID-19: pathophysiology of acute disease. May 2021 [internet publication]. <https://www.thelancet.com/series/COVID-19-pathophysiology>.
9. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International J of Oral Science*. 2020. 12(1). 8. 10.1038/s41368-020-0074-x.
10. Peiris S., Mesa H., Aysola A., et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16 (4):e0250708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909679>.
11. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020. 324 (8). 799–801. doi:10.1001/jama.2020.13372.
12. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020. 18 (7). 1738–42.
13. CDC COVID-19 Response Team, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States. *Morbidity and mortality weekly report* 69(12). 2020 February 12–March 16. 343–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
14. Menezes R.G., Rizwan T., Saad Ali S., et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: a systematic review of current evidence. *Leg Med (Tokyo)*. 2021 Dec 7. 54:102001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648585/>.
15. Raviraj K.G., Shobhana S.S., Findings and inferences from full autopsies, minimally invasive autopsies and biopsy studies in patients who died as a result of COVID19: a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Sep. 18 (3). 369–81.
16. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul. 98 (1). 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003..
17. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug. 31 (8). 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.
18. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6. 383 (6). 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
19. Rossi G.M., Delsante M., Pilato F.P., et al. Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against "SARS-CoV-2 Nephropathy". *Kidney Int Rep*. 2020 May 17. 5 (7). 1100–1105. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.005.
20. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep. 31 (9). 2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.
21. Goldstein S.L., Dahale D., Kirkendall E.S., et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020 Mar. 97 (3). 580–588. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.015.
22. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020 Aug. 98 (2). 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.
23. Min C.K., Cheon S., Ha N.Y., et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016 May 5.

6:25359. doi: 10.1038/srep25359

24. Cuadrado-Payán E., Montagud-Marrahi E., Torres-Elorza M., et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020 May 16. 395 (10236). e84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7.
25. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J., et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020 Apr. 46(4). 654-672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
26. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res*. 2019 Oct. 68(10). 825-839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
27. See Y.P., Young B.E., Ang L.W., et al. Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective observational cohort study. *Nephron*, 2021. 145 (3). 256-264. <https://doi.org/10.1159/000514064>.
28. Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar. 3(2). 562-70. doi: 10.2215/CJN.03090707.
29. Dudoignon E., Moreno N., Deniau B., et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Aug. 39(4). 453-455. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.006.
30. Кидро I. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar. 2(1). 1-138.
31. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
32. Royal College of Physicians. Acute care toolkit 12: acute kidney injury and intravenous fluid therapy. October 2015 [internet publication]. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000117/management-recommendations>
33. Kanagasundaram S., Ashley C., Bhojani S., et al. Renal Association clinical practice guideline acute kidney injury (AKI). August 2019 [internet publication].
34. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) Final Version: Review Date: August 2019 -August 2024.
35. Anathhanam S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013. 43(4):323-8. quiz 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350317>.
36. 119. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Clinical guideline CG174. May 2017 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/chapter/Recommendations>.
37. Messmer A.S., Zingg C., Müller M., et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies* *Critical Care Medicine*. 2020 Dec. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Complications. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications>.
39. UK Kidney Association (formerly The Renal Association). Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. June 2020 [internet publication]. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults>.