

На правах рукописи

ШРАМЕНКО ЕКАТЕРИНА КОНСТАНТИНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк -2016

Работа выполнена в Донецком Национальном медицинском университете им.М.Горького, г. Донецк

Научный консультант: Доктор медицинских наук, профессор
Городник Георгий Анатольевич

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
Слепушкин Виталий Дмитриевич, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Северо-Осетинской Государственной медицинской академии МЗ РФ;

Доктор медицинских наук, профессор
Потапов Александр Леонидович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ;

Доктор медицинских наук, профессор
Григоренко Александр Петрович, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» МЗ РФ

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Защита состоится «19» мая 2017 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283045, г.Донецк, Ленинский п-т, 47, аудитория хирургического корпуса. Тел. факс: +38(062) 387-50-27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Лечение острого повреждения почек (ОПП) – важная социальная проблема. В последние годы увеличилась частота ОПП, составляя более 35% пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [Waikar S. et al., 2006; Thakar C.V. et al., 2009; Case J. et al., 2013; Zeng X. et al., 2014]. Это тяжелое осложнение все чаще развивается как составная часть полиорганных нарушений (ПОН) у пациентов наиболее трудоспособного возраста [Александрова И.В. и др., 2007; Kes P. et al., 2010; Singbartl K. et al., 2012; Hsu R. et al., 2013]. Присоединение ОПП является независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных, находящихся в критическом состоянии и в 3-10 раз увеличивает госпитальную летальность [Chertow G.M., 2005; Ushino S. et al., 2006; Wang H.E. et al., 2012; Thakar C.V. et al., 2013]. С появлением гемодиализа результаты лечения почечной недостаточности улучшились в сравнении с додиализной эрой. Однако, в настоящее время, несмотря на постоянное совершенствование диализных технологий, создание новых классификаций (RIFLE, AKIN и их модификаций), результаты лечения больных с ОПП, особенно осложненного ПОН не улучшаются [Liano F. et al., 1998; Hoste E.A. et al., 2008; KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012; Kolhe N. et al., 2016]. Летальность при этой патологии остается высокой и превышает 50% [Ympa Y. et al., 2005; Bagshaw S.M. et al., 2008; Piccinni P. et al., 2011; Case J. et al., 2013]. Нередко сложность проведения адекватной интенсивной терапии (ИТ) связана с отсутствием своевременной диагностики и поздним установлением непосредственной причины ОПП [Waikar S. et al., 2008; Lameire N. et al., 2009; Томилина Н.А. и др., 2011; Смирнов А.В. и др., 2015]. Таким образом, возрастающая частота ОПП у пациентов ОИТ, высокая летальность, вследствие несовершенства диагностики, профилактики и отсутствия индивидуального подхода к интенсивной терапии ОПП, обусловили актуальность работы.

Идеология работы основана на объективном представлении об ОПП как обратимом состоянии при условии ранней диагностики варианта и непосредственной причины ОПП, что обеспечивает индивидуальную тактику додиализной, диализной и перидиализной интенсивной терапии и определяет новое направление в проблеме.

Цель исследования: улучшить результаты интенсивной терапии больных ОИТ с острым повреждением почек, путем совершенствования диагностики и внедрения индивидуальной технологии оптимизации заместительной почечной терапии и перидиализного сопровождения.

Задачи исследования.

1. Проанализировать частоту и характер течения ОПП у больных, находящихся в ОИТ.
2. Оценить показатели почечного кровотока по данным доплерографии почек у больных с преренальным, ренальным и субренальным модулем ОПП в стадии олигоанурии.
3. Оценить показатели почечного кровотока по данным доплерографии почек у больных с преренальным, ренальным и субренальным модулем ОПП в стадии восстановления диуреза.

4. Определить роль доплерометрических показателей почечной гемодинамики в диагностике и прогнозировании тяжести и исхода ОПП (F).
5. Изучить уровни нейтрофил – гелатиназа ассоциированного липокалина в крови (НГАЛ, s-NGAL) у больных с преренальным, ренальным и субренальным модулем ОПП в стадии олигоанурии и восстановления диуреза.
6. Установить роль показателя НГАЛ крови в дифференциальной диагностике модуля и тяжести ОПП.
7. Провести многофакторный анализ факторов влияния на результаты интенсивной терапии и исход у больных с ОПП, находящихся в ОИТ.
8. Разработать медицинскую технологию индивидуальной заместительной почечной терапии и перидиализного сопровождения у больных с ОПП и оценить ее эффективность.

Научная новизна полученных результатов. На основании полученных данных доказано, что определение нарушений почечного кровотока методом доплерографии и оценка повреждения почек по показателям s-NGAL повышает точность диагностики непосредственной причины ОПП, что позволяет назначить индивидуальный комплекс интенсивной терапии и улучшить результаты лечения.

Впервые установлена неоднородность преренального модуля ОПП по данным почечного кровотока и скорости восстановления диуреза. Выделены истинно преренальное ОПП и ОПП преренальное по причинному фактору. Обоснована целесообразность такого выделения. Это позволило внести ясность в классификацию и определиться с комплексом интенсивной терапии.

Установлено, что индекс резистентности в основном стволе почечной артерии является ранним критерием тяжести ОПП (F), а его динамика в процессе лечения позволяет диагностировать трансформацию ОПП в ХПН. На основании проведенного корреляционного анализа выявлена сильная прямая корреляционная связь RI при поступлении в ОИТ с длительностью олигоанурии ($r=0,72$), являющейся основным ретроспективным маркером тяжести ОПП.

Выявлено, что особенности нарушения почечной гемодинамики являются важным критерием для дифференциальной диагностики модуля ОПП: данные доплерометрии почек достоверно ($p<0,05$) отличаются при преренальном, ренальном и субренальном ОПП. На основе данных доплерометрии: в преренальном модуле выделены истинно преренальное ОПП и ОПП преренальное по причине; в ренальном – пациенты с ОПП на фоне ХПН.

Впервые выявлена роль s-NGAL как показателя для дифференциальной диагностики преренального, ренального и субренального модуля ОПП. Выявлена высокая степень корреляционной связи s-NGAL и RI в стадии олигоанурии $r=0,9$. Установлено, что изменение показателей почечной гемодинамики, уровня s-NGAL при поступлении и в динамике позволяет определить показания к началу заместительной почечной терапии, оценить эффективность проводимой терапии.

Доказано, что проведение комплексной интенсивной терапии, направленной на улучшение функции почек при критическом состоянии даже при стойкой олигурии (более 3-х суток) является целесообразным, так как улучшает результаты лечения. Установлено, что риск летального исхода статистически значимо ($p=0,001$) снижается, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,050) при проведении

нефропротекции в ОИТ. Доказано, что достоверно ($p=0,014$) снижается также риск развития длительной олигоанурии, ОШ = 0,06 (95% ДИ 0,01 – 0,56) при проведении интенсивной терапии с нефропротекцией в ОИТ.

Разработана индивидуальная медицинская технология интенсивной терапии с заместительной почечной терапией и перидиализным сопровождением на основании усовершенствованной диагностики модуля ОПП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и внедрен в практику способ оценки тяжести ОПП на раннем этапе по данным доплерографии почек. (Способ ранней диагностики степени тяжести острой почечной недостаточности различного генеза. Патент Украины на изобретение № 62777 от 12.09.2011)

Установлены дополнительные критерии, свидетельствующие о трансформации ОПП в ХПН. (Способ ранней дифференциальной диагностики острой почечной недостаточности и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Патент Украины № 65501 от 12.12.2011)

Разработан способ ранней диагностики тромбоза почечной артерии единственно функционирующей почки на основании жалоб, анамнеза и доплерографического исследования почек. (Способ диагностики тромбоза почечной артерии единственно функционирующей почки. Патент Украины №90965 от 10.06.2014)

Внедрен в клиническую практику «Способ диагностики восстановления функции почек у больных, которые перенесли острую почечную недостаточность»/ Декларационный патент Украины на изобретение №14616 от 15.05.2006.

Усовершенствован, обоснован и внедрен в практику комплекс интенсивной терапии с индивидуальной заместительной почечной терапией, до- и перидиализным сопровождением при преренальном, ренальном и субренальном модуле ОПП.

Установлена роль НГАЛ не только как раннего маркера ОПП, но и как показателя для дифференциальной диагностики преренального, ренального и постренального ОПП.

Разработана методика оценки эффективности проводимой интенсивной терапии ОПП на основании комплексной оценки в динамике показателей почечной гемодинамики (скорости кровотока и индексы резистентности) по данным доплерографии почек, а также данных НГАЛ сыворотки крови наряду с традиционными биохимическими исследованиями.

На основании многофакторного анализа доказано, что разработанная индивидуальная технология оптимизации интенсивной терапии ОПП улучшает результаты лечения больных с ОПП в отделении интенсивной терапии.

Объект исследования: острое повреждение почек у пациентов ОИТ

Предмет исследования: частота, факторы риска, клинико-лабораторные особенности преренального, ренального и субренального ОПП в ОИТ; почечная гемодинамика, улучшение ранней диагностики ОПП, прогностические критерии, влияние индивидуальной программы интенсивной терапии с нефропротекцией на исход ОПП у больных ОИТ.

Методы исследования: аналитические, клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту. Комплексная оценка показателей почечной гемодинамики по данным доплерографии и изменение уровня s-NGAL при поступлении в ОИТ и в динамике позволяет усовершенствовать дифференциальную диагностику модуля ОПП, оценить эффективность проводимой терапии и прогнозировать исход ОПП.

Допплерометрические показатели почечной гемодинамики и данные s-NGAL в комплексе с клинико-лабораторными данными могут быть использованы для индивидуального подбора интенсивной терапии ОПП и оценки ее эффективности.

Интенсивная терапия, направленная на поддержание и улучшение работы почек (нефропротекция) должна проводиться на всех стадиях ОПП, так как достоверно определить глубину и обратимость повреждения нефрона у больного с ОПП прижизненно невозможно.

Совершенствование диагностики и разработка индивидуальной программы интенсивной терапии улучшает результаты лечения ОПП.

Степень достоверности и апробация результатов. Все клинические этапы исследований проводились автором лично, в качестве анестезиолога. Соискателем проведен патентный поиск, разработан дизайн исследования, собран клинический материал, проанализированы данные биохимических, иммуноферментных и функциональных методов исследования.

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении всех больных на базе реанимационного центра ДОКТМО. Диссертантом самостоятельно выполнено 2387 гемодиализов, экстракорпоральных антибиотикотерапий, ультрафиолетовых облучений крови, плазмаферезов: обеспечение сосудистого доступа (установка артерио-венозного шунта, венесекция, пункция крупных сосудов с проведением одно- и двухходовых катетеров); мониторинг и анализ процедуры.

Совместно с соавторами разработаны методы ранней диагностики, позволяющие определить преренальное, ренальное или субренальное ОПП, уточнить непосредственную причину ОПП, что позволило целенаправленно выполнять интенсивную терапию с органоспецифической и опосредованной нефропротекцией. Соискателю принадлежит более 75% идей и разработок в совместных печатных работах.

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследования. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала. Проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в диссертации данные

получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. При сверке обобщенных данных с фактическими материалами установлено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Работа является фрагментом и итогом НИР МЗ Украины и кафедры анестезиологии, ИТ, МНС и лабораторной диагностики ФИПО ДонНМУ им. М. Горького: «Принципы стресс-лимитирующей анестезии и интенсивной терапии у детей и взрослых с полиэтиологическим поражением ЦНС», 2006-2009; № госрегистрации 0105U008732; шифр УН 06.04.02. и «Диагностика патологии стрессового ответа и разработка методов нейро- и стресспротекции у пациентов с полиэтиологическим поражением ЦНС», 2009-2012; № госрегистрации 0108U009886; шифр УН 09.04.02.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения интенсивной терапии и отделения активных методов детоксикации ДОКТМО; отделения интенсивной терапии г/б № 4 г. Донецка; отделения нефрологии ДОКТМО; отделения анестезиологии и интенсивной терапии КРБ г. Макеевка; а также используются в педагогическом процессе на кафедре анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ДонНМУ.

Основные положения диссертации представлены автором на: XIV и XV нефрологическом семинаре (г. Санкт-Петербург 2006, 2007); I Украинско-Российском конгрессе анестезиологов «Проблемы анестезиологии и интенсивной терапии» (г. Судак, 2010); пленуме правления Ассоциации анестезиологов Украины (г. Днепропетровск, 2011); II Украинско-Российском конгрессе анестезиологов (г. Одесса, 2012); XIII Украинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и лабораторной иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации» (г. Киев, 2012); VI конгрессе анестезиологов Украины (г. Львов, 2013); заседаниях Донецкой областной ассоциации анестезиологов (2009-2014). Результаты работы доложены на расширенном заседании кафедры анестезиологии, ИТ и МНС ДонНМУ 01.07.2016.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, 19 – статьи в изданиях, утвержденных ВАК Украины, 3 – в сборниках научных работ, 1 методические рекомендации. Получено 4 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 62 рисунками. В списке использованной литературы 279 источников, из которых – 56 латиницей, 223 – кириллицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии и отделения активных методов детоксикации ДОКТМО на протяжении 2004-2014 г.г. Дизайн исследования представлен в табл.1. В исследовании проанализированы данные 357 больных с ОПП. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования. Тяжесть больных оценивали по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score). Тяжесть ОПП по классификации RIFLE. Тяжесть ОПП (F) - по длительности олигоанурии.

Таблица 1.

Дизайн исследования

Ретроспективное нерандомизированное исследование, 2004-2008 г.г., Проверяющее: частоту, характер, причины, тяжесть, длительность стадии олигоанурии, летальность у больных ОПП в отделении интенсивной терапии
107 больных ОИТ ДОКТМО с преренальным (60), ренальным (32) и субренальным(15) ОПП - группа сравнения
Проспективное нерандомизированное исследование, 2009-2014 г.г.
250 больных ОИТ с преренальным (130), ренальным (81) и субренальным ОПП (39) - основная группа
Критерии включения больных в исследование: наличие острого повреждения почек у больных с преренальным, ренальным и субренальным ОПП в стадии олигоанурии и восстановления диуреза
Критерии исключения больных из исследования: наличие острого повреждения почек у больных после кардиохирургических операций и операций на крупных сосудах;
Принцип разделения на группы: модульный
Гипотеза, которая проверяется: совершенствование и повышение точности диагностики ОПП на основании неинвазивного исследования почечного кровотока методом дуплексного сканирования (доплерография почек и цветовое доплеровское картирование) и биомаркера повреждения почечных канальцев s-NGAL в комплексе обследования больных с ОПП в ОИТ позволит индивидуализировать интенсивную терапию этих пациентов. Это обеспечит нефропротекцию, профилактику полиорганных нарушений и снизит летальность.
Оценка эффективности предложенного комплекса диагностика и лечения: Сравнение результатов лечения (летальность, длительность стадии олигоанурии) с данными ретроспективного исследования. Проведение многофакторного анализа для выявления факторов, позволяющих улучшить результаты интенсивной терапии.
Анализ результатов проводился в статистических пакетах MedStat v.4.1 (Лях Ю.Е., Гурьянов В. Г., 2004–2013), MedCalc v. 13.2.2 (MedCalc SoftWare bvba, 1993–2014), StatisticaNeuralNetworksv.4.0 B (StatSoftInc., 1996–1999).

Группу сравнения составили 107 пациентов с преренальным (60), ренальным (32) и субренальным (15) вариантом ОПП, лечившихся в ДОКТМО до 2009 года, в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем $48 \pm 7,9$. Из них 74 – мужчины (69,2%) и 33 женщины (30,8%). При поступлении в ОИТ изолированное ОПП составило до 25%. Диализное лечение было проведено 79 пациентам (73,8%), всего 396 сеансов.

250 больных составили основную группу (лечились с 2009 по 2014 год в ДОКТМО), из них 162 – мужчины (64,7%), 88 – женщины (35,3%). Возраст больных составил от 18 до 85 лет, в среднем $53 \pm 8,2$. При поступлении в ОИТ изолированное ОПП составило всего 5%. Все пациенты после уточнения диагноза были разделены на модули: 1) больные с преренальным модулем ОПП

(130); 2) больные с ренальным модулем ОПП (81); 3) больные с субренальным модулем ОПП (39). Модуль представлял собой взаимосвязь этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска, непосредственных причин ОПП. Диализное лечение было проведено 182 (72,8%) больным, всего 965 сеансов, 5,3 сеанса на одного больного на аппаратах AK-200, Innova (Hospal), Tina (Baxter), с использованием диализаторов - Alwal GFE,GFS, Polyflux (Gambro), F-5 (Fresenius) и обеспечивало интермиттирующий гемодиализ, гемодиафильтрацию, гемофильтрацию в зависимости от режима проведения и мембраны диализатора. Проводились как артерио-венозные (с использованием артерио-венозного шунта), так и вено-венозные диализы через двухходовые диализные катетеры. Качество диализной терапии было сравнимо с данными в ретроспективном исследовании. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, хотя в основной группе средний возраст был выше. Возраст 5 из них составил 85 лет, а в группе сравнения не было пациентов старше 77 лет. Кроме того, в группе сравнения при поступлении был выше процент изолированного ОПП, без полиорганных осложнений.

Пациентам основной группы выполнялась технология, включающая:

1. Обязательное выявление и уточнение причины ОПП с учетом факторов риска и использованием всех современных возможностей, начиная от данных анамнеза и клинической картины заболевания, клинико-лабораторных исследований и заканчивая визуализационными методами (комплексное УЗИ почек с импульсно-волновой доплерографией, КТ, МРТ, ЭхоКГ, рентгеноваскулярное исследование).

2. Определение преренального, ренального или субренального модуля ОПП. Оценка тяжести ОПП с учетом анамнеза, клинической картины заболевания (наличие полиорганных осложнений), данных лабораторных исследований, включая s-NGAL, нарушений почечного кровотока (по показателям доплерометрии сосудов почек).

3. Назначение индивидуальной додиализной (с устранением причины) и перидиализной интенсивной терапии с учетом модуля ОПП, направленной на предупреждение прогрессирования почечного повреждения (нефропротекция) и профилактику полиорганных осложнений. Учитывая, что прижизненно невозможно точно указать глубину и распространенность повреждения канальцев почек и других структур нефрона, комплекс нефропротективных мероприятий проводили на всех стадиях ОПП. Обязательным считали проведение проб для подбора доз и оценки эффективности препаратов (например, мочегонных, препаратов, улучшающих почечный кровоток).

4. Проведение индивидуальной заместительной почечной терапии в комбинации с другими эфферентными методами.

В ретроспективной группе лечение проводилось без учета особенностей почечного кровотока, данных s-NGAL и индивидуального подхода. Сроки начала заместительной почечной терапии определялись цифрами мочевины, креатинина или urgentными показаниями к проведению гемодиализа.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические исследования, УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки; части из них, по показаниям – ЭхоКГ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной

полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография (МРТ). У всех больных в динамике изучали такие лабораторные показатели, определенные унифицированными методиками (лаборатории Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, ДОКТМО): калий, натрий, осмолярность крови криоскопическим и расчетным методами с последующим расчетом дискриминанты осмолярности, показатели азотистого обмена и глюкозы. Калий, натрий в крови и моче определялись ионоселективным методом ($V \pm \%$) на анализаторе электролитов AVL 9180 (производство Roche Diagnostics), глюкоза – глюкозооксидазным методом ($V \pm 5\%$), мочевины и креатинин – кинетическими методами ($V \pm 5\%$), осмолярность – криоскопическим методом ($V \pm 0,7\%$) на осмометре «The advanced 3D3» (производство США). Расчет осмограммы включал клиренс свободной воды (КСВ). Общий развернутый клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов; билирубин – методом Йендрашика; общий белок – биуретовым методом, альбумин – с бромкрезоловым зеленым; глюкозу – глюкозооксидазным методом; мочевины – уреазным методом, креатинин – кинетическим методом без депротеинизации, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) – методом Ратмана-Френкеля; α -амилазу – методом Караваева (с крахмальным субстратом); креатинфосфокиназу (КФК) – кинетическим методом (Microlab 300, Голландия); кислотно-основное состояние (КОС) крови с помощью ионоселективных электродов на газоанализаторе «Medica» (США); Из показателей коагулограммы клотинговым методом с использованием гемокоагулометра OPTIC-3002 (Польша) изучали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген – методом Клауса, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димеры – количественным иммунологическим методом с использованием прибора Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария).

Дополнительно к стандартному УЗИ всем больным было проведено доплеровское сканирование сосудов обеих почек (цветовое доплеровское картирование и импульсно-волновая доплерография) на аппарате экспертного класса HDI-500 (Philips, Голландия) в динамике. Проводилась также доплерография брюшного отдела аорты (БОА). Допплерографическое исследование проводили с использованием режимов импульсно-волновой доплерографии, цветового и энергетического картирования. В режиме цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии уточняли положение сосудов. В режиме импульсно-волновой доплерографии проводили качественный и количественный анализы кривой скоростей кровотока. Скорость кровотока измерялась в см/с. В автоматическом режиме в сосудах определяли максимальную систолическую (V_{ps}), конечную диастолическую (V_{ed}) скорость кровотока на уровне основной почечной артерии и ее сегментов (сегментарных, междолевых и дуговых артериол). Рассчитывали индекс резистентности, который определяется как отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости. $RI = [(V_{пульс} - V_{диаст.}) / V_{пульс}]$. Определяли систоло-

диастолическое отношение – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости. Каждому больному было проведено минимум 2 комплексных ультразвуковых исследования в стадии олигоанурии и восстановления диуреза (в фазе полиурии).

С целью оценки тяжести поражения почечных канальцев и динамики в процессе лечения всем больным при поступлении, в стадии олигурии и в стадии восстановления диуреза определяли дополнительно уровень s-NGAL. Уровень s-NGAL (нг/мл) определяли иммуноферментным методом на анализаторе «SunRise TouchScreen», тест-система “Human lipocaline-2/NGAL ELIZA” (Biovendor, Czech Republik). Контрольную группу составили 12 здоровых доноров. Полученные данные обработаны с помощью лицензионной программы “MedStat”.

Полученные результаты представлены в тексте в виде значений среднеарифметической величины и ее стандартной ошибки. Для выбора адекватных процедур сравнения выборок проводилась предварительная проверка распределения на нормальность. Статистическую значимость отличий средних величин в двух выборках оценивали с помощью критерия Стьюдента (нормальный закон распределения) или критерия Вилкоксона (закон распределения отличается от нормального). При анализе динамики изменения признаков в процессе лечения пользовались методами сравнения связанных выборок. Во всех случаях достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

С целью выявления связи между признаками пользовались методом корреляционного анализа. Для оценки степени линейной связи между двумя признаками использовался коэффициент корреляции. В случаях, когда распределение не отличалось от нормального, определяли стандартный коэффициент корреляции Пирсона (r). При отклонении распределения от нормального или в случае измерения связи между признаками в ранговой шкале использовался показатель ранговой корреляции Спирмена (ρ). При $p < 0,05$, принималась гипотеза о существовании корреляционной связи. Для построения графиков пользовались компьютерной программой Excel.

С целью оценки влияния на исход ОПП в основной группе был проанализирован ряд факторных признаков, которые потенциально могли иметь влияние на результаты лечения. При проведении анализа были рассмотрены результаты лечения 106 пациентов. Была поставлена задача выявления факторных признаков, связанных с результатами лечения больных ОПП. Проведена оценка степени и направления влияния этих факторных признаков на полученные результаты.

Для проведения анализа были использованы методы построения многофакторных моделей классификации. Качество построенных моделей оценивалась их чувствительностью и специфичностью, рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) показателей. Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с результатами лечения использовался метод «генетического алгоритма» (ГА) отбора. Для оценки адекватности многофакторных математических моделей и тестов прогнозирования эффективности лечения использовались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) их 95% ДИ. Для оценки возможности применения

построенных моделей на новых данных использован метод проверки их прогностических характеристик на подтверждающем множестве (для выбора использован генератор случайных чисел). Для оценки степени влияния факторных признаков на результирующие признаки был использован метод построения логистических моделей регрессии. Для проведения оценки рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ), а также их 95% ДИ.

Результаты и обсуждение. Развитие вазоконстрикции артериол почки и снижение почечного кровотока – основной механизм формирования ОПП. В норме микрососудистое русло почек является низкорезистентным. Нами был проведен сравнительный анализ изменений кровообращения в почках при различных модулях ОПП в стадии олигоанурии, а также в стадии восстановления диуреза. При визуальной оценке почечного кровотока по данным цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии (дуплексное сканирование) в стадии олигоанурии выявлены: 1) признаки его обеднения в корковом слое паренхимы почек на уровне дуговых и междолевых артерий, слабые сигналы; 2) снижение диастолического потока, вплоть до полного его отсутствия; 3) увеличение скорости венозного кровотока, связанное с шунтированием крови в венозную систему пирамидок и переполнением венозного русла; 4) у 8 пациентов наличие реверсивного кровотока в диастолу; 5) у 11 больных – с тромбозом основного ствола почечной артерии – полное отсутствие кровотока.

В стадии олигоанурии у пациентов всех трех модулей были выявлены нарушения показателей почечной гемодинамики, которые достоверно ($p < 0,001$) отличались от данных в контрольной группе. Скорость кровотока в основном стволе почечной артерии в стадии олигоанурии была значительно ниже соответствующих показателей в группе контроля. Это касалось как пиковой (максимальной) систолической (V_{ps}), так и конечной диастолической (V_{ed}) скоростей кровотока на уровне основной почечной артерии и ее сегментов (дуговых, междолевых и сегментарных сосудов). Соотношение же максимальной систолической и конечной диастолической скорости (S/D), было выше данных в контрольной группе, что можно объяснить отеком, лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани почек при ОПП. Индекс резистентности (RI) во всех случаях был повышен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от данных в контрольной группе.

В клинической практике тяжесть ОПП (F) определяется ретроспективно по длительности стадии олигоанурии. Был проведен корреляционный анализ между RI и длительностью стадии олигоанурии, выявлена сильная ($r = 0,724$) прямая корреляционная связь. Чем выше был индекс резистентности при поступлении, тем длительнее оказывалась стадия олигоанурии (исключая умерших и пациентов с ХПН). Получены следующие данные: при RI в стволе основной почечной артерии $> 0,79$ длительность стадии олигоанурии составила более 18 суток; при показателе RI в стволе основной почечной артерии от 0,71 до 0,79 длительность стадии олигоанурии составила от 8 до 18 суток; при RI в стволе основной почечной артерии $< 0,71$ длительность олигоанурии была менее 8 суток. Таким образом, уже при поступлении больных можно было говорить о тяжести ОПП(F).

При показателе индекса резистентности $> 0,79$ ОПН оценивали как тяжелую, при значениях индекса резистентности от $0,71$ до $0,79$ диагностировали среднюю степень тяжести ОПН, а при индексе резистентности $< 0,71$ ОПН легкой степени (рис. 1).



Рисунок 1. Корреляционная связь индекса резистентности с длительностью стадии олигоанурии (в сутках).

Снижение скоростей почечного кровотока и повышение индекса резистентности было характерным для всех пациентов с ОПН в стадии олигоанурии. Однако, изучаемые показатели достоверно ($p < 0,001$) отличались при различных вариантах ОПН.

Так, наиболее выраженное снижение скорости кровотока в почках наблюдалось при ренальном ОПН. В основном стволе почечной артерии V_{ps} , при этом составило $42,4 \pm 0,15$ см/сек; V_{ed} – $6,04 \pm 0,03$ см/сек; S/D – $8,96 \pm 0,27$; RI был повышен до $0,85 \pm 0,01$ и оказался самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПН. Цифры систоло-диастолического соотношения (S/D) при ренальном варианте ОПН были наиболее высокими. Это свидетельствует о том, что при этом варианте ОПН существенное значение играет не только снижение общего кровотока за счет нарушения центральной гемодинамики со снижением сердечного и ударного индексов, но и отек паренхимы почки, значительное шунтирование крови в венозную сеть с обеднением корковых структур. Наиболее выраженный отек паренхимы почек был выявлен именно при ренальном варианте ОПН.

При ОПН преренального генеза в стадии олигоанурии выявлены следующие изменения по данным доплерографии: пиковая систолическая скорость была снижена до $59,5 \pm 0,2$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $15,2 \pm 0,2$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $4,0 \pm 0,2$, индекс резистентности был повышен до $0,75 \pm 0,02$.

При субренальном ОПН пиковая систолическая скорость была снижена до $64,01 \pm 0,25$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $20,3 \pm 0,3$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $3,12 \pm 0,08$, индекс резистентности был повышен до $0,69 \pm 0,02$ (рис. 2, 3).

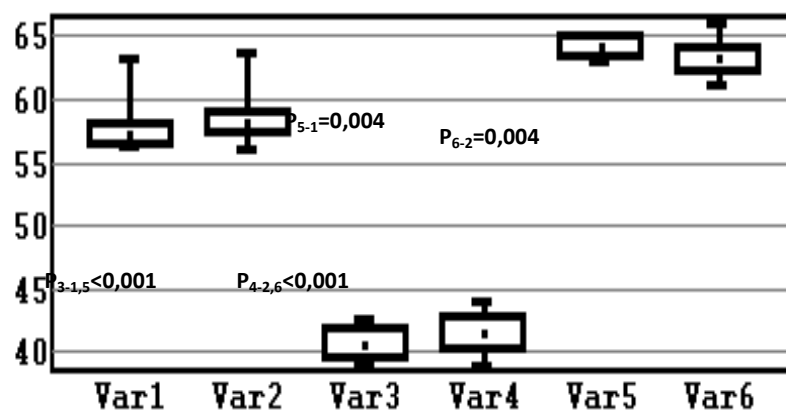


Рисунок 2. Сравнительная характеристика Vps в основном стволе почечной артерии при преренальной(1,2), ренальной(3,4) и субренальной(5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1,3,5- правая почка; Var 2,4,6- левая почка.

Различие Vps в правой и левой почке $P_{1-2, 3-4, 5-6} \geq 0,05$

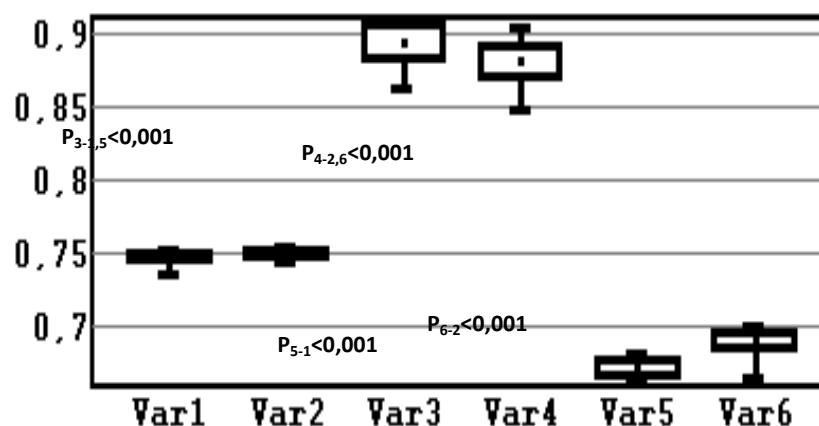


Рисунок 3. Сравнительная характеристика RI в основном стволе почечной артерии при преренальной(1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1,3,5- правая почка; Var 2,4,6- левая почка.

Различие Vps в правой и левой почке $P_{1-2, 3-4, 5-6} \geq 0,05$

При дальнейшем анализе данных доплерометрии в стадии олигоанурии выявлено, что группы больных с преренальным и ренальным ОПП были неоднородны. И данные гемодинамики колебались в них существенно.

У части пациентов (27) с преренальным ОПП линейные скорости кровотока и индекс резистентности достоверно ($p < 0,05$) отличались от большей части пациентов (53) группы преренального ОПП. Нарушения почечной гемодинамики в этой подгруппе были выражены значительно меньше. Так, пульсовая скорость кровотока составила $67,4 \pm 5,0$ см/сек, диастолическая – $18,9 \pm 1,2$ см/сек, а индекс резистентности – $0,715 \pm 0,01$. В то время как у большинства пациентов зафиксированы низкие скорости кровотока, в среднем $54,8 \pm 6$ см/сек - пульсовая скорость, конечная диастолическая - $13,38 \pm 4,2$ см/сек, а индексы резистентности составили $0,75 \pm 0,05$ (рис.4, 5).

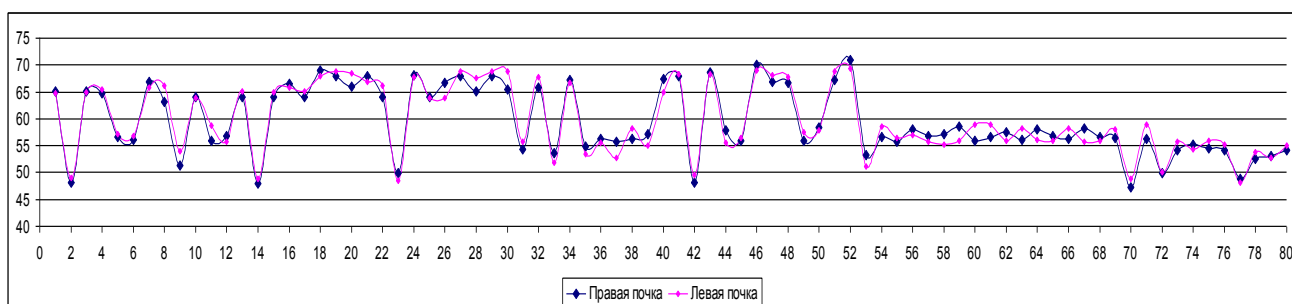


Рисунок 4. Колебания показателей V_{rs} в группе преренального ОПП

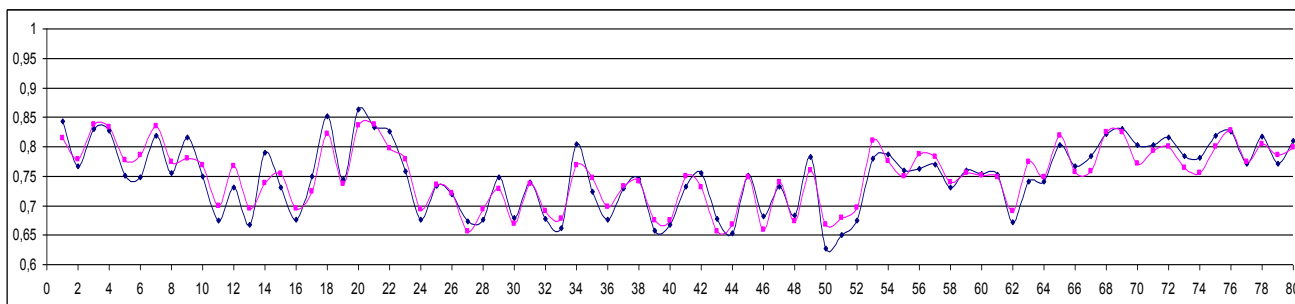


Рисунок 5. Разброс показателей RI в группе преренального ОПП

Впоследствии оказалось, что 27 пациентов преренальной группы с менее выраженными нарушениями ренального кровотока хорошо откликнулись на нефропротективные мероприятия и диурез восстановился без лечения гемодиализом или было проведено 1-2 сеанса. Условно эта группа может быть выделена как истинно преренальное ОПП, несомняющееся распространенным тубулярным некрозом. В остальных случаях ОПП было расценено как преренальное по причинному фактору.

В группе больных с ренальным ОПП также выявлены разнородные по показателям гемодинамики пациенты. Так, $\min$ значение пульсовой скорости в группе ренального ОПП составило 31,15 см/сек, а $\max$ – 66,8 см/сек. Соответственно $\min$ индекс резистентности был - 0,69, а $\max$ - 0,94 (рис. 6, 7).

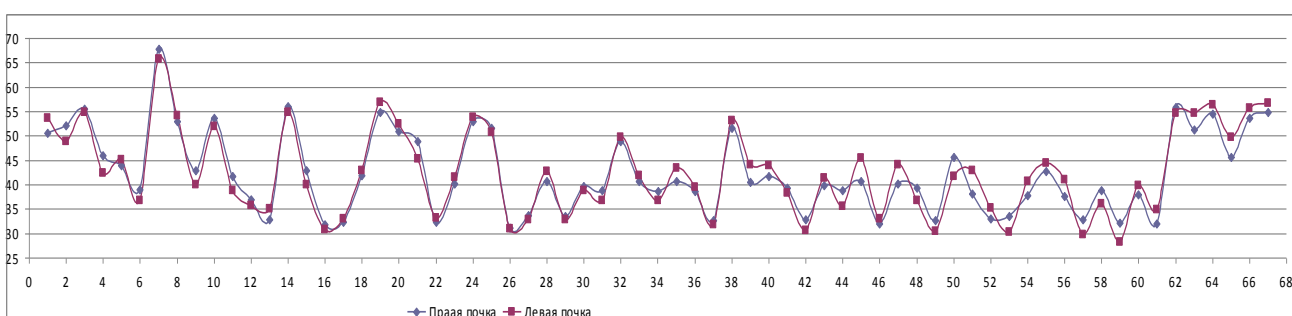


Рисунок 6. Колебания показателей V_{rs} в группе ренального ОПП

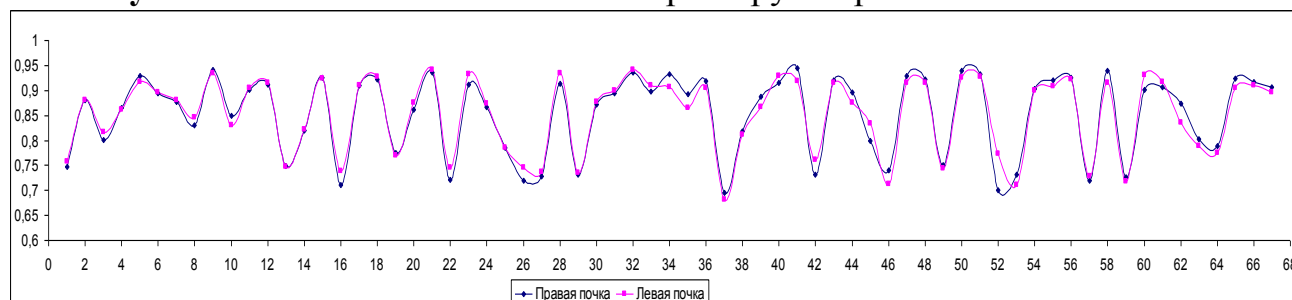


Рисунок 7. Колебания показателей RI в группе ренального ОПП

У 17 пациентов этой группы выявлены очень низкие систолические скорости кровотока $34,4 \pm 0,5$ см/сек, диастолическая скорость составила – $8,7 \pm 0,3$ см/сек и была менее низкой в сравнении с данными остальных пациентов этой группы, что можно объяснить отсутствием выраженного отека паренхимы и явлениями нефросклероза. Индекс резистентности в этой подгруппе был относительно менее высоким в сравнении с остальными пациентами этой группы ($p < 0,05$) и составил $0,74 \pm 0,02$. Впоследствии часть (эти 17 больных) так и не восстановили функцию окончательно и были выделены как группа ОПП на фоне ХПН или с исходом в ХПН. Более 70% этих пациентов были переведены из ОИТ для продолжения лечения программным гемодиализом. Части из них впоследствии выполнена трансплантация почки.

В стадии восстановления диуреза (фазе полиурии) по данным комплексного УЗИ с импульсноволновой доплерографией во всех группах наблюдали восстановление артериального кровотока, начиная с дуговых и междолевых артерий; нормализацию формы доплерографической кривой; уменьшение эхогенности и толщины паренхимы, восстановление размеров почек и кортико-медуллярной дифференциации. Улучшение клинического состояния, восстановление водовыделительной функции почек четко коррелировало с улучшением показателей почечной гемодинамики и биометрических параметров. Отсутствие достоверного улучшения показателей почечного кровотока по данным доплерографии, даже при восстановлении диуреза, свидетельствовало об утере функции (loss) и формировании ХПН.

Нарушения гемодинамики при ОПП по данным доплерографии почек наиболее выражены при поступлении пациентов в ОИТ (в стадии олигоанурии). Во всех группах ОПП изменения артериального почечного кровотока однотипны и проявляются снижением максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, а также повышением индекса резистентности почечных артерий на всех уровнях и достоверным увеличением систоло-диастолического соотношения. В то же время показатели почечного кровотока достоверно отличаются в зависимости от модуля ОПП, что наглядно представлено при сравнении в группах преренального, ренального и субренального ОПП.

Индекс резистентности является показателем, который на ранних этапах (в первые сутки олигурии) отражает тяжесть ОПП и достоверно коррелирует с длительностью стадии олигоанурии, основным ретроспективным маркером тяжести тубулоинтерстициального поражения почек.

Таким образом, проведение комплексного УЗИ с доплерографией сосудов почек в дополнение к общепринятым методам обследования больных с ОПП позволило уточнить причину ОПП, оценить тяжесть повреждения почек при поступлении и назначить индивидуальную программу интенсивной терапии с нефропротекцией. А также выделить пациентов с истинно преренальным ОПП и ОПП преренальным по причинному фактору, а в группе ренального ОПП выделить пациентов с ОПП на фоне ХПН или трансформацией ОПП в ХПН.

Была проведена сравнительная оценка динамики уровней s-NGAL у больных с преренальным, ренальным и постренальным ОПП, поступивших в ОИТ, в стадии олигоанурии и восстановления диуреза с целью определения перспективы использования этого показателя для дифференциальной диагностики модуля ОПП, а также в качестве маркера повреждения и восстановления почечных канальцев. В группе больных с преренальным и ренальным ОПП при поступлении s-NGAL был повышен и достоверно отличался от данных контрольной группы; составил соответственно $31,99 \pm 0,49$ и $32,99 \pm 0,34$ нг/мл. Достоверной разницы между показателями НГАЛ при преренальном и ренальном ОПП при поступлении выявлено не было. У больных с субренальным ОПП s-NGAL при поступлении был повышен в сравнении с данными в контрольной группе, но был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем при преренальном и ренальном ОПП и составил $14,56 \pm 0,42$ нг/мл.

После лечения в группе преренального ОПП s-NGAL достоверно снизился, но оставался повышенным в сравнении с контрольной группой. В группе ренального ОПП, на 20-30 сутки лечения, в стадии восстановления диуреза (диализное лечение прекращено) уровни НГАЛ практически не отличались от данных при поступлении, а у двух больных с трансформацией ОПП в ХПН даже были несколько выше ($33 \pm 1,3$ нг/мл), чем при поступлении, несмотря на восстановление диуреза и снижение показателей азотемии. Такое стойкое повышение уровней s-NGAL спустя 3-4 недели при тяжелой форме ОПП можно объяснить тем, что регенерация эпителия канальцев происходит в течение месяца, а дальнейшее восстановление продолжается до года. При субренальном ОПП, после восстановления пассажа мочи и снижения азотемии показатели НГАЛ приближались к данным в контрольной группе.

При поступлении в стадии олигоанурии s-NGAL отражает изменения, которые произошли в канальцах почек. Известно, что учитывая этиопатогенез, самые выраженные тубулярные нарушения развиваются в группе ренального ОПП. И цифры s-NGAL в этой группе также были самыми высокими. В динамике, восстановление эпителия почечных канальцев в группе ренального ОПП происходит длительно, более месяца и до года. И тот факт, что s-NGAL не снизился достоверно в стадии восстановления диуреза (фазе полиурии) в этой группе подтверждает тяжелые и стойкие тубулоинтерстициальные нарушения при ОПП ренального генеза. В группе преренального ОПП при поступлении в стадии олигоанурии также зафиксированы высокие цифры s-NGAL, которые достоверно не отличались от показателей в группе ренального ОПП. Это также свидетельствовало о тяжелых изменениях в канальцах почек. Однако, в процессе интенсивной терапии цифры s-NGAL достоверно снизились в стадии восстановления диуреза, хотя и не достигли значений контрольной группы. Такая динамика свидетельствовала о тяжелом, но, возможно, менее распространенном и глубоком тубулярном поражении. При этом восстановление после почечного повреждения происходило в более короткие сроки в сравнении с ренальным ОПП. В группе субренального ОПП, несмотря на анурию, тяжесть пациентов и высокие цифры азотемии, s-NGAL не повышался достоверно в сравнении с нормой. Это свидетельствовало о большей сохранности тубулярного аппарата почек в этой

группе в сравнении с группами прerenального и ренального ОПП. В стадии восстановления диуреза показатели НГАЛ практически соответствовали данным в контрольной группе. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую тесную связь между показателями s-NGAL и RI при поступлении ($r=0,9$) в стадии олигоанурии, а также s-NGAL и RI в стадии восстановления диуреза ($r=0,79$). Таким образом, s-NGAL может служить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике различных вариантов ОПП. Оценка полученных уровней s-NGAL должна проводиться в комплексе с данными анамнеза и клинической картины заболевания, комплексного УЗИ с доплерометрией, динамикой клинико-биохимических лабораторных показателей. Комплексная диагностика варианта и непосредственной причины ОПП позволила определить изучаемым пациентам индивидуальную тактику интенсивной терапии.

Интенсивная терапия пациентов с ОПП заключалась в проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ) и перидиализного сопровождения. Особенности интенсивной терапии определялись модулем ОПП. Однако, даже в пределах модуля, требовался индивидуальный подход с учетом непосредственной причины ОПП.

Основой **перидиализной интенсивной терапии** было проведение лечебных мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования почечного повреждения (нефропротекция) и профилактику полиорганных осложнений.

Перидиализная интенсивная терапия предусматривала: устранение причины ОПП; поддержание нормоволемии и эффективного сердечного выброса; поддержание адекватной вентиляции легких (коррекция гипоксии, своевременное проведение ИВЛ); коррекцию гипертензии и гипотензии, клинически значимой аритмии; улучшение почечного кровотока и стимуляцию диуреза; остановку кровотечения и коррекцию анемии; целенаправленную антибактериальную терапию; удаление или адекватное дренирование очага интоксикации (гнояного очага); использование альтернативных путей детоксикации и выполнение эфферентных методов.

Перидиализное сопровождение было представлено медикаментозными и немедикаментозными мероприятиями. Медикаментозная интенсивная терапия была направлена на улучшение почечного кровотока и стимуляцию диуреза и включала: в первую очередь, поддержание ОЦК адекватными инфузионными средами, введение препаратов, улучшающих почечный кровоток (пентоксифиллин, дипиридамол, допамин, ксантинола никотинат, зуфиллин) и стимулирующих диурез (фуросемид, торасемид, ксипамид); остановку кровотечения (этамзилат натрия, транексамовая кислота, новосевен, октаплекс) и коррекцию анемии (переливание крови, у больных с ОПП на фоне ХПН – эритропоэтин); антибактериальную терапию, обеспечение анальгезии и т.д. Немедикаментозная нефропротекция была направлена на: скорейшее восстановление пассажа мочи (стентирование, нефростомия, удаление камней, опухолей и др.); инструментальное улучшение системного кровотока (контрапульсация при кардиогенном шоке, пункция перикарда при тампонаде и тяжелом экссудативном перикардите, стентирование и баллонизация почечной артерии при тромбозе или стенозе и др.); раннее устранение или дренирование

очага интоксикации; охлаждение, эластическое бинтование в дистальном направлении, иммобилизацию и щадящую транспортировку при синдроме длительного сдавления.

К общим принципам перидиализного сопровождения относили: рестриктивный характер инфузионной терапии и других поступлений жидкости с учетом почечных и внепочечных потерь; коррекцию сердечно-сосудистых нарушений с обеспечением достаточного сердечного выброса, сердечный индекс не менее 2,8 л/мин/м²; предупреждение гипоксии, своевременный перевод на ИВЛ с поддержанием SpO₂ ≥ 90%; коррекцию анемии с обеспечением уровня гемоглобина не менее 85 г/л; превентивную (до появления симптомов поражения слизистой) защиту желудочно-кишечного тракта инъекционными формами антисекреторных препаратов; использование альтернативных путей детоксикации (гастроинтестинальный лаваж, лечебная диарея и др.); а также обязательное дренирование, санацию очага интоксикации с целью прекращения повреждающего влияния на почки.

Независимо от модуля ОПП соблюдался также общий принцип нефропротекции - исключение введения нефротоксичных препаратов.

Основные принципы интенсивной терапии при ОПП изложены в табл.2.

Таблица 2.

Основные принципы интенсивной терапии при ОПП

№ пп	Принципы, последовательность которых определяется клинической ситуацией	Соответствующие мероприятия интенсивной терапии	Универсальный принцип
1.	Прекращение патогенного действия этиологического фактора	Остановка кровотечения, удаление токсического вещества из организма, хирургическая санация гнойного очага, восстановление проходимости сосудов, восстановление пассажа мочи и др.	Нефропротекция Профилактика ПОН
2.	Патогенетическая профилактическая терапия вторичных осложнений	Профилактика и устранение гипоперфузии, гипоксии, коррекция анемии, предупреждение кровотечений, антибиотикотерапия и др.	
3.	Заместительная и поддерживающая терапия	Заместительная почечная терапия, ИВЛ, использование альтернативных путей детоксикации, эфферентные методы лечения (ЭКАТ, УФОК, плазмаферез)	
4.	Синдромная терапия при жизнеугрожающих состояниях	Сердечно-легочная реанимация, коррекция нарушений сердечного ритма, нормализация АД, купирование отека легких, коррекция геморрагических осложнений и др.	

Заместительная почечная терапия. Базисным методом лечения больных с ОПП являлся гемодиализ, который был выполнен у 72,8% пациентов. Проводился ежедневный индивидуальный подбор режима и дозы гемодиализа. В 83,2% случаев для проведения гемодиализа был использован бикарбонатный буфер. Решение о начале диализного лечения у больного с ОПП принимали, в первую очередь, на основании анализа конкретной клинической ситуации, что включало данные волемического, электролитного и метаболического статуса больного и возможности влияния заместительной почечной терапии на выявленные нарушения. Принципиально важным считали, что сроки начала заместительной почечной терапии должны определяться не только цифрами креатинина крови и отсутствием мочи. У 26,2% больных с преренальным ОПП додиализная интенсивная терапия была эффективна и привела к снижению уровня азотемии и восстановлению диуреза; гемодиализ не проводился. У 87,1% больных с субренальным ОПП после дренирования мочевыводящих путей диализное лечение также не потребовалось. Начало гемодиализа считали целесообразным отсрочить: при отсутствии условий для его выполнения: тяжелая анемия, продолжающееся кровотечение, некорригируемая симпатомиметиками гипотония; при появлении ранних признаков восстановления функции почек (нарастание суточного диуреза, увеличение экскреции с мочой азотистых шлаков), отсутствии тяжелых изменений почечной гемодинамики у пациентов с истинно преренальным ОПП. Дозу гемодиализа подбирали индивидуально, не добиваясь «любым путем» снижения цифр креатинина и мочевины до нормальных значений. Kt/V, в отличие от общепринятых рекомендаций 1,3-1,5 у пациентов с ХПН, у исследуемых больных ОИТ с ОПП составляло – $0,6 \pm 0,02$. Важным было обеспечить детоксикационный эффект, ультрафильтрацию и избежать осложнений (сердечно-сосудистых, дыхательных, геморрагических).

Алгоритм проведения индивидуальной интенсивной терапии был следующим:

1. Установление модуля ОПП и уточнение непосредственной причины ОПП с учетом факторов риска и использованием современных визуализационных и лабораторных методов.
2. Воздействие на причину ОПП с целью восстановления скорости диуреза и суточного количества мочи: восполнение ОЦК; удаление и инактивация токсического вещества; деблокирование почки и мочевыводящих путей; стимуляция диуреза мочегонными препаратами и препаратами, улучшающими почечный кровоток; ощелачивание плазмы и мочи по показаниям; рентгенэндоваскулярное вмешательство с катетеризацией почечной артерии и селективным тромболизисом и т.д.
3. Профилактика развития или прогрессирования полиорганных осложнений: 1) предотвращение гипоксии, своевременный перевод на ИВЛ; 2) предупреждение и коррекция инфекционных осложнений, как консервативно, так и плазмаферезом с экстракорпоральной антибиотикотерапией мощными антибиотиками направленного действия (деэскалационный вариант), ультрафиолетовым облучением крови; 3) предупреждение фатальной гиперкалиемии и коррекция дизэлектролитемии; 4) профилактика и коррекция

сердечно-сосудистых нарушений (гипотензивные препараты, кардиопротекторы, антиаритмические препараты); 5) предупреждение и лечение геморрагических осложнений с использованием превентивной (до появления симптомов поражения слизистой) защиты желудочно-кишечного тракта инъекционными формами антисекреторных препаратов: блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы; назначение всего комплекса гемостатических средств, вплоть до октаплекса; 6) парентеральное питание с включением нефротекта.

4. Своевременное проведение заместительной почечной терапии при создании условий для наиболее эффективного и безопасного лечения (дренирование или удаление очага интоксикации, коррекция нарушений гемодинамики и др.).

Разработанная на основании усовершенствованной диагностики медицинская технология индивидуальной заместительной почечной терапии с перидиализным сопровождением, представлена несколькими этапами.

I ЭТАП. ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА ОПП

1. Выявление и уточнение причины ОПП на основании: анамнеза, клинической картины заболевания; клинико-лабораторных исследований; данных комплексного УЗИ почек с импульсно-волновой доплерографией; при необходимости КТ, МРТ, ЭхоКГ, рентгеноваскулярного исследования и др.
2. Оценка тяжести пациента по данным клинико-лабораторных показателей, включая s-NGAL, по шкалам SAPS, RIFLE, доплерографическим показателям почечного кровотока. Определение преренального, ренального или субренального модуля ОПП. Выделение истинно преренального ОПП и ОПП преренального по причинному фактору. Консультации соответствующих специалистов: уролог, кардиохирург, нефролог, торакальный, сосудистый хирург, трансплантолог и т.д.

II ЭТАП. ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОПП

1. **Додиализная:** 1) устранить причину ОПП; 2) у больных с **преренальным и ренальным ОПП** обеспечение нормоволемии, улучшение почечного кровотока и стимуляция диуреза; профилактика гипоксии, своевременное обеспечение ИВЛ, поддержание оксигенации и сердечного выброса согласно протоколов. Проведение лекарственных проб с подбором дозы (например, допаминовой пробы) в течение суток для оценки возможности восстановления функций почек; у пациентов с **истинно преренальным ОПП**, в зависимости от непосредственной причины выполнение необходимых мероприятий (восполнение ОЦК соответствующими инфузионными средами, например 2,5 % раствором хлористого натрия, пункция перикарда, стентирование почечной артерии и др.); 3) у больных с **субренальным ОПП** urgentное восстановление пассажа мочи (стентирование, нефростомия и т.д.).
2. **Заместительная почечная терапия. Гемодиализ и его модификации.** Ежедневный индивидуальный подбор режима и дозы гемодиализа. Решение о начале диализного лечения у больного с ОПП принимать, в первую очередь, на основании анализа конкретной клинической ситуации, волемического, электролитного и метаболического статуса больного, включая показатели

почечного кровотока и s-NGAL. Проводить короткие (2,5-3 часа), частые (ежедневные, через день) гемодиализы с **перидиализной интенсивной терапией**, направленной на профилактику синдрома Кеннеди, сердечно-сосудистых, геморрагических и других осложнений. Ранние или профилактические гемодиализы выполнять только у пациентов с токсической нефропатией. В остальных случаях добиваться обеспечения безопасных условий для проведения процедуры (стабилизация показателей гемодинамики, коррекция и профилактика геморрагических осложнений, санация гнойного очага путем дренирования, хирургического удаления). Использовать альтернативные пути детоксикации. При наличии гнойно-септических осложнений, тяжелой эндогенной интоксикации (синдром длительного сдавления, лептоспироз и др.), аутоиммунных заболеваний сочетать гемодиализ с экстракорпоральной антибиотикотерапией, плазмаферезом, ультрафиолетовым облучением крови.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии с учетом непосредственной причины ОПП.

В качестве примеров назначения индивидуальной интенсивной терапии представлены пациенты с некоторыми диагнозами по модулям:

1. Преренальное ОПП: 1) рабдомиолиз; 2) тромбоз почечной артерии единственно функционирующей почки; 3) гиповолемический шок вследствие потери воды и электролитов;

2. Ренальное ОПП: токсическая нефропатия;

3. Субренальное ОПП вследствие двухстороннего или одностороннего (чаще, при единственно функционирующей почке) блока и отсутствия пассажа мочи.

Зная непосредственную причину ОПП, мы могли провести целенаправленную интенсивную терапию в самом раннем периоде.

Преренальный модуль ОПП. В группе больных с рабдомиолизом любого происхождения это были: ранняя гемодилюция и ощелачивание плазмы (способствуют укорочению длительности стадии олигоанурии, снижают потребность в диализном лечении и улучшают исход острого повреждения почек). Нефропротекция при РМ включала также адекватное обезболивание, улучшение реологических свойств крови, коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательных расстройств, стимуляцию деятельности желудочно-кишечного тракта, проведение эфферентных методов. Выполнение лампасных разрезов на поврежденных участках тела не являлось нефропротективным мероприятием. Осложнялось кровотечениями и гнойно-септическими осложнениями. Не способствовало укорочению длительности стадии олигурии.

В группе больных с тромбозом почечной артерии единственно функционирующей почки индивидуальная тактика интенсивной терапии включала следующие этапы:

1. Установление диагноза. Поводом для установления диагноза тромбоза почечной артерии являлись: клинические проявления-боль в пояснице, олигурия; наличие факторов риска острого нарушения почечного кровотока: атеросклероз, гипертоническая болезнь, постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или

преходящего нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования, пожилой возраст, сморщивание одной из почек. Отсутствие при этом расширения чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек являлось поводом для назначения доплеровского картирования;

2. Назначение УЗИ почек в режиме доплеровского картирования, как одного из современных, приближенных к больному визуализационных методов диагностики, позволяло быстро, с минимальным риском осложнений и высокой точностью установить диагноз тромбоза почечных артерий. УЗИ почек в обычном режиме являлось неинформативным при этой патологии;
3. Проведение рентгенэндоваскулярного вмешательства, включающего несколько этапов: катетеризацию почечной артерии; тромбодаспирацию и баллонную ангиопластику сосуда; селективный тромболизис (актилизе 100 мг в течение 1 часа). Выполнение эндоваскулярного вмешательства являлось целесообразным независимо от длительности олигоанурии, так как ОПП носило преренальный характер (формирование коллатералей, сохранение канальцевого эпителия и паренхимы). Высокие цифры креатинина в этом случае не являлись противопоказанием для введения рентгенконтрастного вещества.

У всех 11 пациентов этой группы диурез восстановился сразу после проведения рентгенваскулярного вмешательства, несмотря на длительную анурию (до 7 суток). Проведения гемодиализа не потребовалось. Такая нефропротективная терапия явилась органосохраняющей, предотвратила сморщивание почки и необходимость в программном гемодиализе, обеспечила хорошее качество жизни крайне тяжелой группе пациентов.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии у больных с ОПП вследствие потери воды и электролитов. Основной диагноз при поступлении был установлен лишь у 52% пациентов. С целью уточнения диагноза, непосредственной причины и тяжести ОПП всем больным в ОИТ выполнено УЗИ почек с доплерографией, при необходимости КТ органов брюшной полости, фиброгастроскопия. Ретроспективно пациентов разделили на 2 подгруппы по степени нарушения артериального почечного кровотока. По данным доплерографии у 23 пациентов не было выявлено тяжелых нарушений артериального почечного кровотока. Хотя V_{ps} было ниже нормы и составило $58 \pm 2,3$ см/сек, V_{ed} существенно не снижалось, в среднем составило $20 \pm 1,6$ см/сек. Таким образом, систоло-диастолическое соотношение оставалось в пределах нормальных значений – 2,9. Соответственно скоростям артериального кровотока, RI был в пределах $0,65 \pm 0,2$, что достоверно не отличалось от данных в контрольной группе.

Такое состояние почечного кровотока свидетельствовало против тяжелого повреждения канальцев и паренхимы почек, что дало нам право проводить консервативную нефропротективную терапию, несмотря на повышение цифр креатинина плазмы крови выше 600 мкмоль/л. Терапия была направлена на восполнение ОЦК и коррекцию дизэлектролитемии. В состав инфузионной терапии был включен 2,5% раствор хлорида натрия 4мл/кг/сут, стерофундин - 6 мл/кг/сут, ГИК- 8мл/кг/сут. Недостаток калия восполняли также внутривенным введением хлорида калия, аспаркама, панангина с учетом ежедневного контроля

лабораторных показателей. Выполнялся гастроинтестинальный лаваж с введением энтеросорбентов и очистительной клизмы дважды в сутки. При этом в течение 24 часов произошло снижение уровней мочевины в среднем на $10,0 \pm 1,4$ ммоль/л и креатинина на 30-40 мкмоль/л. В течение 2-3-х суток такая терапия привела к восстановлению диуреза и снижению азотемии.

У 9 пациентов выявлено существенное нарушение почечного кровотока по данным доплерографии. Vps и Ved были снижены в сравнении с данными в контрольной группе до $52,0 \pm 2,3$ и $11,1 \pm 1,3$ см/сек соответственно. RI составил $0,79 \pm 0,03$, что свидетельствовало о тяжелом течении ОПП, хотя цифры мочевины и креатинина были сопоставимы с данными в подгруппе с относительно сохраненным почечным кровотоком. Из них, у 7 пациентов после уточнения диагноза возникла необходимость в оперативном вмешательстве (резекция желудка – 3, дренирование сальниковой сумки – 3, удаление желчного пузыря-1). У 4-х пациентов, несмотря на комплексную интенсивную терапию, диурез не восстановился. Начата заместительная почечная терапия, которая сочеталась с плазмаферезом и экстракорпоральной антибиотикотерапией. Летальность составила 9,3%. 30-дневная выживаемость 100%.

Индивидуальная тактика нефропротекции включала: 1) оценку нарушений гемодинамики почки и выявление возможности у ряда пациентов восстановления почечного кровотока консервативными мероприятиями; 2) коррекцию дизэлектrolитемии (2,5% раствор хлористого натрия, ГИК, стерофундин); 3) создание условий для проведения заместительной почечной терапии (удаление или дренирование гнойного очага, восстановление проходимости желудочно-кишечного тракта и др.); 4) усиление эффективности антибактериальной терапии сочетанием гемодиализа с плазмаферезом и экстракорпоральной антибиотикотерапией мощными антибиотиками направленного действия (деэскалационный вариант); 5) парентеральное питание с включением нефротекта.

Таким образом, только в пределах группы ОПП, обусловленного потерей воды и электролитов, выявлены разнонаправленные изменения со стороны почечной гемодинамики. Тактика и успех нефропротекции и интенсивной терапии определялись как способностью почек отвечать на восполнение ОЦК и коррекцию дизэлектrolитемии, так и необходимостью оперативного вмешательства с целью восстановления функции других органов и прекращения их повреждающего влияния на почки.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии у больных с ренальным ОПП. Самую большую подгруппу ренального ОПП составили пациенты с токсической нефропатией (57). Из них 15 с отравлением ядовитыми веществами, а 42 с лекарственной нефропатией. При исследовании почечного артериального кровотока методом доплерографии в группе больных с токсической нефропатией выявлены самые низкие скорости кровотока, и самые высокие индексы резистентности (преимущественно у пациентов с отравлением нефротоксичными ядовитыми веществами). Снижение Vps и Ved в этой группе достигало 32 и 1,7 см/сек соответственно, а RI повышался до 0,95. Толщина паренхимы по данным УЗИ почек была больше 2,5 см и у некоторых пациентов

достигала 3,5 см. Эхогенность паренхимы была повышена у всех пациентов. s-NGAL при поступлении составил $32,99 \pm 0,34$ нг/мл ($13,6 \pm 0,8$ в контрольной группе), что было достоверно выше цифр в группах субренального и прerenального ОПП.

Вышеперечисленное свидетельствовало о тяжелом повреждении тубулоинтерстициального аппарата почек и подтверждалось также самой длительной стадией олигоанурии, до 30 суток. Все пациенты с такими нарушениями нуждались в проведении заместительной почечной терапии.

Нефропротекция, с целью укорочения длительности стадии олигоанурии и сокращения сроков диализной терапии, включала следующие мероприятия. Ключевым моментом нефропротекции было раннее удаление ядовитого вещества, как консервативными мероприятиями (зондовое промывание желудка, гастроинтестинальный лаваж, очистительная клизма, энтеросорбция), так и активными методами детоксикации: ранний гемодиализ, плазмаферез. В токсикогенной стадии использовали антидотную терапию (унитиол, тетацин-кальций, тиосульфат натрия, ацетилцистеин). В ряде случаев, одно только проведение гастроинтестинального лаважа, лечебной диареи способствовало стабилизации состояния пациентов. При этом уровень мочевины плазмы мог снизиться более, чем на 10 ммоль/л и креатинина на 30-40 мкмоль/л. Корригировалась также гипергидратация, явления отека легких, благодаря альтернативному удалению жидкости через желудочно-кишечный тракт. Показатели почечной гемодинамики по данным доплерографии восстановились в течение 2-3 недель и не отличались достоверно от показателей контрольной группы.

Особенностью токсической ОПП вследствие приема лекарственных препаратов (более чем в 70% случаев) было развитие лекарственной нефропатии на фоне исходно неустранимых факторов риска (пожилой возраст, ХБП, ХСН, сахарный диабет, подагра, тяжелая гипертоническая болезнь и др.). У 50% пациентов присутствовали устранимые факторы риска: дегидратация, анемия, гипотония, гипетермия (ОРВИ), недавнее применение рентгенконтрастных веществ, длительная антибиотикотерапия, повторное использование рифампицина, комбинация нескольких нефротоксичных препаратов (НПВС), прием противовирусных препаратов (ацикловир), статинов. При УЗИ исследовании почек пациентов на стадии F выявлено увеличение толщины паренхимы более 2,6 см, повышение эхогенности почек, у ряда пациентов наличие мелкоочечных зернистых отложений в паренхиме (признаки интерстициального нефрита).

Нефропротективная терапия в этой подгруппе может быть представлена на примере пациентов с контраст-индуцированным ОПП. Несмотря на то, что развитие рентгеноваскулярной терапии привело к увеличению количества рентгенконтрастных исследований, как в нашей клинике, так и на предыдущих этапах, проведение нефропротективных мероприятий способствовало уменьшению количества больных с рентгенконтрастным ОПП и завершением ОПП на стадии R и I. Больные были консультированы нами перед планированием внутрисосудистого введения контраста. В каждом конкретном случае был оценен

риск вмешательства. Если было возможно избежать этого обследования, оно было отменено, особенно в случае наличия некорректируемых факторов риска развития ОПП. Такими факторами являлись: хроническое заболевание почек с признаками ХПН, диабет, застойная сердечная недостаточность, недавний инфаркт миокарда, возраст старше 75 лет. В тех случаях, когда рентгенконтрастные исследования не могли быть отменены, при проведении нефропротекции были учтены устранимые факторы риска развития контраст-индуцированного ОПП: дегидратация, высокая осмолярность рентген-контрастного вещества, назначение более 100 мл контраста, недавнее применение рентген-контрастных веществ, параллельное применение других нефротоксических препаратов (НПВС, противовирусных). Было рекомендовано прекратить введение диуретиков, ингибиторов АПФ, сартанов, статинов за 24- 48 часов до исследования. По возможности, в наиболее ранние сроки (за 2-3 часа) перед вмешательством была начата инфузия 0,9% раствора хлорида натрия 2 мл/кг/час, а также инфузия 4,2% раствора соды-буфер 1 мл/кг/ч. В случае ургентной ситуации, непосредственно перед рентгеноваскулярным исследованием вводили 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия и 100 мл 4,2% раствора соды-буфер. Было рекомендовано также продолжение гемодилюции 0,9% раствором хлорида натрия на протяжении рентген - контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/ч (при условии отсутствия перегрузки объемом). Пациентам с темпом диуреза менее 0,3 мл/кг/ч, явлениями легочно-сердечной недостаточности, гемодилюцию и ощелачивание плазмы начинали немедленно после проведения рентген-контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/ч на протяжении 8-12 часов. Больным с гипернатриемией ощелачивание плазмы не проводили. Было рекомендовано также введение ацетилцистеина до вмешательства - 5-10 мг/кг внутривенно струйно в течение 5 минут и 5-10мг/кг - после. Такая профилактика оказалась эффективной. Лишь у 2 пациентов развилось тяжелое ОПП, требующее диализного лечения. В остальных случаях нарастание уровня креатинина плазмы и снижение темпа диуреза было кратковременным и не требовало заместительной почечной терапии.

Таким образом, при необходимости назначения того или иного лекарственного препарата нефропротекция заключалась в оценке риска развития ОПП у каждого пациента, которому планировалось назначение лекарственного препарата, обладающего нефротоксичностью. Это правило относится к большинству, используемых в интенсивной терапии групп лекарственных средств: антибиотики, группа противотуберкулезных препаратов, нестероидные противовоспалительные препараты, рентгенконтрастные вещества, ингибиторы АПФ, диуретики, противовирусные препараты. К нефропротективным мерам отнесли следующие: выбор альтернативного метода лечения или исследования без применения нефротоксичного препарата; назначение наименьшей возможной дозы лекарственного препарата (антибиотика, контраста); коррекция дегидратации, анемии, гипотонии; обеспечение гемодилюции, антидотной терапии; проведение лечебной диареи, активной детоксикации (ранний гемодиализ, плазмаферез, экстракорпоральная антибиотикотерапия, ультрафиолетовое облучение крови). Летальность в группе токсической ОПП составила 15,8%. 30 - дневная выживаемость 85%.

Индивидуальная нефропротекция у пациентов с субренальным ОПП. В исследование включены 39 пациентов с субренальным ОПП. Несмотря на то, что пациенты группы субренального ОПП длительно болели до развития ОПП, диагноз при ургентном поступлении в ОИТ по линии санитарной авиации не всегда был установлен. Связана такая ситуация с поздней обращаемостью больных за медицинской помощью, когда состояние становилось критическим. Основными жалобами при поступлении в ОИТ были отсутствие мочи, тошнота, рвота, понос, озноб, невозможность сделать вдох полной грудью. Болевой синдром нередко отсутствовал. В связи с ургентной ситуацией собрать тщательный анамнез также удавалось не всегда. Лечение этой группы пациентов начиналось с уточнения причины ОПП. Всем пациентам выполнялось УЗИ с доплеровским сканированием сосудов почек. Как правило, при УЗИ было выявлено расширение чашечно-лоханочной системы. В 65% случаев возникла необходимость в проведении КТ-исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью уточнения источника препятствия пассажу мочи. При доплерографии у 87% пациентов выявлены нерезко выраженные нарушения почечной гемодинамики. Пиковая систолическая скорость была снижена до $64,01 \pm 0,25$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $20,3 \pm 0,3$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $3,12 \pm 0,08$, индекс резистентности был повышен до $0,69 \pm 0,02$. В 13% случаев было зафиксировано гемодинамически значимое снижение скоростей артериального кровотока и повышение индекса резистентности до 0,75, что свидетельствовало о более тяжелом повреждении почек, а в сочетании со снижением толщины паренхимы по данным УЗИ, не исключало развитие терминального гидронефроза еще до поступления в ОИТ. s-NGAL при поступлении был повышен и составил $14,56 \pm 0,42$ нг/мл ($13,6 \pm 0,8$ в контрольной группе), хотя был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем при преренальном и ренальном ОПП. При этом уровни креатинина плазмы достигали крайне высоких значений до 2200 мкмоль/л, мочевины также повышалась от 30 до 60 ммоль/л. Немедленно после установления диагноза выполнялось восстановление пассажа мочи: перкутанная нефростомия (13), стентирование (17), оперативное пособие открытым способом (3), удаление лигатур и восстановление проходимости мочеточников (3), пластика мочевого пузыря и мочеточников (3), после чего отмечалось восстановление диуреза и снижение показателей азотемии. В стадии восстановления диуреза (выражена фаза полиурии) проводили массивную инфузионную терапию сбалансированными полиионными средами (при возможности растворами для гемодиализа), соответственно диурезу. Для профилактики развития дисэлектролитного синдрома вводили 10 и 20% раствор глюкозы 8-10 мл/кг/сут. Диализное лечение потребовалось 5 пациентам в связи с формированием терминального гидронефроза. Летальность составила 5,1%. Таким образом, несмотря на позднее поступление больных с субренальным ОПП в ОИТ, быстрое уточнение диагноза и соблюдение основного в этой группе принципа лечения (немедленное восстановление пассажа мочи) позволили добиться восстановления функции почки и разрешения ОПП у 87% больных без заместительной почечной терапии.

С целью оценки **влияния различных факторов на исход ОПП** был проведен многофакторный анализ. Результаты лечения больных с ОПП оценивали на основании исхода: 1) выжил, умер; 2) функция почек восстановилась, утеряна (loss). Оценивали также: 3) длительность стадии олигоанурии (свидетельствует о тяжести ОПН); 4) необходимость заместительной почечной терапии (гемодиализ); 5) количество гемодиализов (показатель тяжести ОПН).

В качестве факторных признаков при построении математических моделей анализировались 18 показателей: возраст, пол, модуль ОПП (преренальный -1, ренальный-2, субренальный-3), длительность заболевания до поступления в ОИТ, время установления диагноза, длительность олигоанурии в сутках до поступления в ОИТ, наличие полиорганных нарушений, характер полиорганных нарушений (первично, вторично), развитие ОПП на фоне ХПН, наличие факторов риска (нет=0, есть=1), проведение додиализной интенсивной терапии (ранняя нефропротекция) до поступления в ОИТ (0-не проводилась, 1 - проводилась), проведение додиализной и перидиализной интенсивной терапии (нефропротекция в ОИТ) (1-рано, 0 - поздно), необходимость проведения гемодиализа (без ГД=0, ГД=1), количество гемодиализов, потребность в ИВЛ, уровень мочевины при поступлении в ОИТ, уровень креатинина при поступлении в ОИТ, наиболее высокий уровень мочевины, наиболее высокий уровень креатинина.

Выявлено, что наиболее значимыми факторными признаками, влияющими на *длительность олигоанурии* явились: модуль ОПП, проведение нефропротекции до поступления в ОИТ, проведение нефропротекции в ОИТ. Установлено, что риск развития длительной олигоанурии при ренальном ОПП повышается ($p=0,001$), ОШ = 8,7 (95% ДИ 2,3 – 32,9), по сравнению с преренальным ОПП. Также выявлено снижение ($p=0,032$) риска развития длительной олигоанурии при проведении нефропротекции до поступления в ОИТ, ОШ = 0,3 (95% ДИ 0,1 – 0,9). Установлено, что при проведении ранней нефропротекции в ОИТ риск развития длительной олигоанурии ($p=0,014$) также снижается, ОШ = 0,06 (95% ДИ 0,01 – 0,56). Длительность олигоанурии в основной группе составила $14,3 \pm 0,9$ суток, в группе сравнения $22,6 \pm 1,2$ суток.

По данным нейросетевого моделирования, основными факторами, влияющими на длительность стадии олигоанурии являлись: модуль ОПП (преренальный, ренальный, субренальный), проведение ранних нефропротективных мероприятий до поступления в ОИТ и проведение ранней нефропротекции в ОИТ. Выявлено также, что даже позднее, при олигурии более 5 суток, назначение нефропротекции, способствовало укорочению длительности ОА. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что нефропротекция должна проводиться на всех этапах ОПП, так как оценить тяжесть и распространенность повреждения канальцев почек у больного переживающего ОПП по данным объективных исследований (биопсия почек, КТ-исследование, ультразвуковая доплерометрия, ренография и др.) в полной мере невозможно.

Чем длительнее стадия олигоанурии, тем выше вероятность необходимости проведения заместительной почечной терапии. Кроме того, необходимость проведения диализного лечения зависит от формирования сопутствующих ОПП полиорганных нарушений. Особенно часто – это: 1) «влажное легкое»,

осложненное отеком легких, дыхательной недостаточностью; 2) водно-электролитные нарушения, манифестирующие тяжелой гиперкалиемией с соответствующими изменениями на электрокардиограмме, гипернатриемией; 3) гастроэнтеропатия; 4) энцефалопатия. Необходимость проведения диализной терапии свидетельствует о формировании тяжелого ОПП (F). В результате проведения многофакторного анализа установлено, что необходимость использования ГД определялась модулем ОПП и уровнем креатинина при поступлении в ОИТ. Установлено, что риск необходимости использования ГД статистически значимо ($p=0,007$) повышался при увеличении уровня креатинина при поступлении в ОИТ, ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,1 – 1,6) на каждые 100 ед. Установлено также, что при ренальном ОПП, риск необходимости использования ГД ($p<0,001$) повышался, ОШ = 31,5 (95% ДИ 5,9 – 168), по сравнению с преренальным модулем ОПП. В случае раннего определения варианта ОПП и профилактике трансформации преренального и субренального повреждения почек в ренальное, потребность в проведении заместительной почечной терапии уменьшалась. Раннее установление модуля ОПП позволяло провести своевременную нефропротекцию и не допустить нарастания креатинина до диализных значений.

Таким образом, приведенные данные многофакторного анализа, свидетельствуют о существенном влиянии модуля ОПП на потребность в заместительной почечной терапии. При раннем определении варианта, установлении причины ОПП и проведении соответствующих нефропротективных мероприятий, уровень креатинина у ряда пациентов был стабилизирован на додиализных уровнях.

Выделено 3 факторных признака, связанных с риском *неполного восстановления функции почек*: модуль ОПП (преренальный 1, ренальный 2, субренальный 3) - (X1), характер полиорганных нарушений (ПОН первично, вторично) (X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1-рано, 0 - поздно) (X3), чувствительность модели 84,0% (95% ДИ 66,4% – 95,9%), специфичность – 90,2% (95% ДИ 80,4% – 96,9%). Установлено, что риск неполного восстановления функции почек ($p=0,008$) повышается при ренальном ОПП (2), ОШ = 9,0 (95% ДИ 1,8 – 46,1), по сравнению с преренальным ОПП (1). Также выявлено снижение ($p<0,001$) риска неполного восстановления функции почек при проведении ранней нефропротекции в ОИТ, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,084).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском летального исхода, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода генетического алгоритма (ГА). В результате проведения анализа было отобрано 2 факторных признака: наличие и характер полиорганных нарушений (ПОН первично-1, вторично-2, отсутствие-0) -(X1), проведение нефропротекции в ОИТ (1-рано, 0 - поздно)(X2). На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска летального исхода. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 82,4% (95% ДИ 59,4% – 96,9%), специфичность – 94,9% (95% ДИ 87,7% – 99,1%). На подтверждающем множестве чувствительность этой модели составила 83,3% (95% ДИ 34,3% – 100%), специфичность – 100% (95% ДИ 92,3% – 100%).

Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различаются ($p=0,57$ и $p=0,63$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для оценки значимости 2-х выделенных из общего числа 16-и факторных признаков и оценки адекватности построенных моделей прогнозирования риска летального исхода, был использован метод сравнения ROC-кривых моделей (рис.8).

При проведении анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на всех 16 факторных признаках составила $AUC_1=0,99\pm0,01$, для линейной нейросетевой модели, построенной на 2-х выделенных факторных признаках – $AUC_2=0,93\pm0,03$.

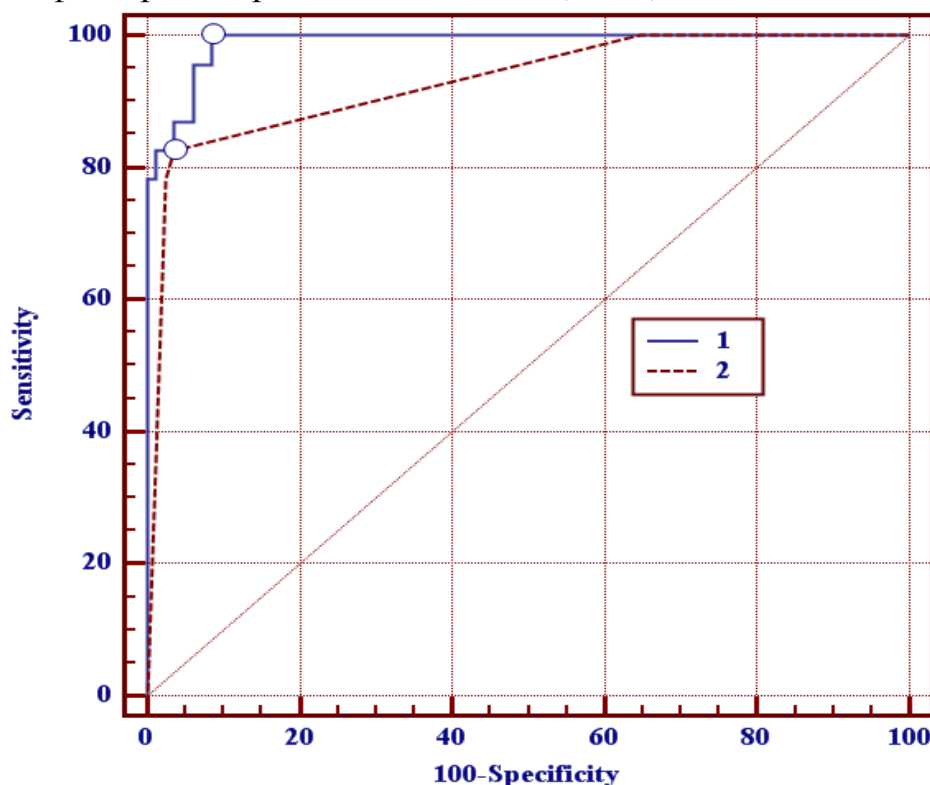


Рисунок 8. ROC-кривые моделей прогнозирования риска летального исхода (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 16 факторных признаках, 2 – линейная нейросетевая модель, построенная на 2-х выделенных факторных признаках.

Таким образом, уменьшение числа факторных признаков от 16-и до 2-х не приводит к существенному изменению прогностических качеств модели, что указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков наличие и характер полиорганных нарушений (ПОН первично-1, вторично-2, отсутствие-0)(X1), проведение нефропротекции в ОИТ (1-рано, 0 - поздно)(X2) для прогнозирования риска летального исхода. Для выявления силы и направленности влияния 2-х выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($\chi^2=66,0$ при числе степеней свободы $k=3$,

$p < 0,001$). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в табл.3.

Таблица 3.

Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска летального исхода (логистическая регрессионная модель)

Факторный признак	Значение коэф-фициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отклонения коэф-фициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 1. vs 0	$17,5 \pm 3000$	0,995	–
X12 vs 0	$15,2 \pm 3000$	0,996	–
X2	$-4,8 \pm 0,9$	$< 0,001^*$	0,009 (0,001–0,050)

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при проведении ранней нефропротекции в ОИТ, риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,001$) снижается, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,050).

Таким образом, выделено 2 наиболее чувствительных факторных признака, связанных с риском летального исхода: наличие и характер полиорганных нарушений (ПОН первично-1, вторично-2, отсутствие-0)(X1), проведение нефропротекции в ОИТ (1-рано, 0 - поздно)(X2) для прогнозирования риска летального исхода. Чувствительность этой модели составила 83,3% (95% ДИ 34,3% – 100%), специфичность – 100% (95% ДИ 92,3% – 100%).

Установлено, что риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,001$) снижается, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,050) при проведении нефропротекции в ОИТ.

Таким образом, проведенный многофакторный анализ на основе нейросетевого моделирования доказал, что наиболее существенными факторами в благоприятном исходе ОПП (укорочение длительности стадии олигоанурии, снижение летальности, полное восстановление функции почек) являются: проведение нефропротекции как до поступления в ОИТ, так и в процессе интенсивной терапии в отделении; а также уточнение модуля ОПП.

30-дневная выживаемость в исследуемой группе составила 86,4% (216 больных), в группе сравнения – 74% (79 пациентов). Снижение абсолютного риска летального исхода ($p = 0,009$) в течение 30 дней лечения пациента в ОИТ составило 12,6% (95% ДИ 3,7–22,3). Срок 30 дней выбран, так как за это время происходит регенерация эпителия канальцев почек и ОПП начинает разрешаться. Увеличение 30-дневной выживаемости свидетельствует о том, что предложенный комплекс интенсивной терапии приводит к восстановлению функции почек у большего числа пациентов. Летальный исход у пациентов с восстановившейся функцией почек наступил в результате других причин (тяжелое, необратимое повреждение головного мозга, прогрессирующая сердечная недостаточность и др.).

Длительность олигоанурии в основной группе составила $14,3 \pm 0,9$ суток, в группе сравнения $22,6 \pm 1,2$ суток.

В исследуемой группе из 250 больных умерло 38 пациентов, летальность составила $15,2 \pm 0,5\%$. В группе сравнения (107 больных) умерли 28 человек, летальность составила $26,2 \pm 3,7\%$. Абсолютный риск летального исхода статистически значимо ($p=0,027$) снизился на 11% (95% ДИ 2,1-20,8).

Это подтверждает нашу гипотезу о том, что совершенствование диагностики и внедрение комплекса индивидуальной интенсивной терапии ОПП в ОИТ улучшает результаты лечения.

ВЫВОДЫ

Идеология работы основана на модульном подходе к сущности процесса ОПП, совершенствовании диагностики и внедрении индивидуальной технологии заместительной почечной терапии с перидиализным сопровождением.

1. В ретроспективном исследовании пациенты с ОПП составляли 18,2% всех больных ОИТ. Преренальное ОПП установлено у 56% пациентов, ренальное ОПП у 30%, субренальное – у 14 % пациентов. Изолированное ОПП составляло 25%. Диализное лечение было проведено 79 пациентам, что составило 73,8%, всего 396 сеансов.

В проспективном исследовании пациенты с ОПП составили 27,8% всех больных ОИТ. Преренальное ОПП наблюдали у 52% пациентов; у 32,4% - ренальное ОПП; у 15,6% пациентов установлен субренальный вариант ОПП. 95% больных поступали в III стадии тяжести ОПП. Процент изолированного ОПП составил 5%. Диализное лечение было проведено 182 (72,8%) больным, всего 965 сеансов.

2. Проанализированы следующие доплерографические показатели: максимальная систолическая (V_{ps}), конечная диастолическая (V_{ed}) скорость кровотока на уровне основной почечной артерии и ее сегментов, индекс резистентности (RI), систоло-диастолическое отношение (S/D).

Эти показатели в стадии олигоанурии достоверно ($p<0,05$) отличались в зависимости от модуля ОПП. Наиболее выраженное в сравнении с данными контрольной группы снижение скорости кровотока и соответственно нарастание сосудистого сопротивления ($p<0,05$) в почках наблюдали при ренальном ОПП. V_{ps} в основном стволе почечной артерии - $42,4 \pm 0,15$ см/сек; V_{ed} – $6,04 \pm 0,03$ см/сек; S/D - $8,96 \pm 0,27$; RI был повышен до $0,85 \pm 0,01$ и являлся ($p<0,05$) самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПП. При ОПП преренального генеза в стадии олигоанурии пиковая систолическая скорость была снижена до $59,5 \pm 0,2$ см/сек, конечная диастолическая скорость - до $15,2 \pm 0,2$ см/сек, S/D соотношение составило $4,0 \pm 0,2$, индекс резистентности был повышен до $0,75 \pm 0,02$. При субренальном ОПП пиковая систолическая скорость была снижена до $64,01 \pm 0,25$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $20,3 \pm 0,3$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $3,12 \pm 0,08$, индекс резистентности был повышен до $0,69 \pm 0,02$. При тромбозе основного ствола почечной артерии кровотоки полностью отсутствовали.

При всех вариантах ОПП изменения артериального почечного кровотока однотипны и проявляются достоверным ($p<0,05$) снижением максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, увеличением систоло-

диастолического соотношения, а также повышением индекса резистентности почечных артерий на всех уровнях в сравнении с данными в контрольной группе.

3. В стадии восстановления диуреза при всех модулях ОПП наблюдалось восстановление показателей почечного кровотока. Отличия были достоверны ($p < 0,001$) в сравнении с данными в стадии олигоанурии. В группе пациентов с преренальным ОПП максимальная систолическая скорость выросла до $69,15 \pm 0,14$ см/сек, конечная диастолическая достигла $24,3 \pm 0,25$ см/сек, индекс резистентности почечных артерий составил $0,65 \pm 0,015$, а систоло-диастолическое соотношение - $2,83 \pm 0,04$. При ренальном ОПП пиковая систолическая скорость составила $56 \pm 0,1$ см/сек, конечная диастолическая - $17,5 \pm 0,2$ см/сек, индекс резистентности почечных артерий $0,69 \pm 0,13$, S/D - $3,22 \pm 0,02$. У 17 пациентов этой группы показатели оставались нарушенными, линейные скорости кровотока оставались низкими, а индекс резистентности - высоким, соответственно: V_{ps} , при этом составило $44,8 \pm 0,15$ см/сек; V_{ed} - $11,9 \pm 0,1$ см/сек, RI - $0,73 \pm 0,05$, S/D - $3,8 \pm 0,05$.

При субренальном ОПП пульсовая скорость кровотока составила $69,35 \pm 0,15$ см/сек, конечная диастолическая скорость увеличилась до $24,5 \pm 0,25$ см/сек, индекс резистентности снизился до $0,64 \pm 0,01$, а S/D составило $2,8 \pm 0,14$, практически достигая данных в группе контроля.

4. Допплерометрические показатели почечной гемодинамики следует использовать в оптимизации диагностики и прогнозирования тяжести и исхода ОПП (F). Установлено, что 29,7% пациентов ОИТ с преренальным ОПП пульсовая скорость кровотока составляла $67,4 \pm 5,0$ см/сек, диастолическая - $18,9 \pm 1,2$ см/сек, а индекс резистентности - $0,715 \pm 0,01$, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателей остальных пациентов этого модуля. Додиализная интенсивная терапия быстро приводила к восстановлению диуреза без лечения гемодиализом или было достаточно 1-2 сеансов. У 70,3% пациентов, которым потребовалось длительное (до 1 месяца) диализное лечение, пульсовая скорость составила - $54,8 \pm 6$ см/сек, конечная диастолическая - $13,38 \pm 4,2$ см/сек, а индекс резистентности - $0,75 \pm 0,05$. Это позволило выделить в преренальном модуле истинно преренальное и преренальное по причине ОПП.

Установлено, что у 24,6% пациентов с ренальным ОПП при поступлении в ОИТ индекс резистентности в основном стволе почечной артерии составлял $0,74 \pm 0,02$ и достоверно ($p < 0,05$) отличался от его уровня ($0,85 \pm 0,01$) у остальных пациентов этого модуля. В процессе интенсивной терапии, в стадии восстановления диуреза индекс резистентности у этих пациентов не снижался или даже повышался, функция почек так и не восстанавливалась, что свидетельствовало об ОПП на фоне ХПН или трансформации в ХПН.

Индекс резистентности в основном стволе почечной артерии являлся ранним показателем, отражающим тяжесть ОПП уже при поступлении, достоверно ($p < 0,05$) коррелируя с длительностью стадии олигоанурии - основным ретроспективным маркером тяжести тубулоинтерстициального поражения почек. Показатель индекса резистентности $> 0,79$ отражал тяжелое ОПП(F), при значениях от 0,71 до 0,79 - среднюю степень тяжести ОПП(F), а при индексе резистентности $< 0,71$ ОПП (F) - легкую степень.

Таким образом, установлено, что индекс резистентности в основном стволе почечной артерии отражает тяжесть ОПП, а его динамика в процессе лечения позволяет диагностировать трансформацию ОПП в ХПН.

5. Уровни НГАЛ крови (s-NGAL) у больных с преренальным и ренальным ОПП в стадии олигоанурии достоверно ($p < 0,05$) повышены в сравнении с данными контрольной группы ($13,6 \pm 0,8$ нг/мл). Достоверной разницы между показателями s-NGAL у больных с преренальным ОПП ($31,99 \pm 0,49$ нг/мл) и ренальным ОПП ($32,99 \pm 0,34$ нг/мл) в стадии олигоанурии не выявлено. У больных с субренальным ОПП в стадии олигоанурии показатели s-NGAL ($14,56 \pm 0,42$ нг/мл) достоверно не отличались от данных в контрольной группе и были достоверно ниже ($p < 0,001$) показателей при преренальном и ренальном ОПП. В стадии восстановления диуреза у больных с преренальным ОПП s-NGAL снижался в 1,5 раза, у больных с ренальным ОПП оставался высоким и достоверно не отличался от уровня в стадии олигоанурии. Выявлена высокая степень корреляции s-NGAL с RI ($r = 0,9$) в стадии олигоанурии.

6. Показатель s-NGAL может быть использован для совершенствования диагностики тяжести и оценки восстановления функции почек. Определение уровня s-NGAL при поступлении в ОИТ дает возможность выделить пациентов с субренальным ОПП. Изучение уровня s-NGAL в динамике лечения позволяет оценить тяжесть повреждения канальцев почек. При тяжелом ОПП (F) в стадии восстановления диуреза (фазе полиурии) и снижении до субнормальных цифр азотемии, s-NGAL остается высоким, что отражает неполное восстановление структур и функций почек.

7. Проанализировано 18 факторов, потенциально имеющих влияние на результаты интенсивной терапии ОПП. На основании многофакторного анализа установлены основные факторы влияния: вариант ОПП, проведение нефропротекции до поступления в ОИТ, проведение нефропротекции при поступлении в ОИТ.

При ренальном варианте ОПП риск необходимости использования ГД ($p < 0,001$) повышается, ОШ = 31,5 (95% ДИ 5,9 – 168), по сравнению с преренальным вариантом ОПП. Установлено, что риск необходимости использования ГД статистически значимо ($p = 0,007$) повышается при увеличении уровня креатинина при поступлении в ОИТ, ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,1 – 1,6) на каждые 100 ед.

Установлено, что риск неполного восстановления функции почек ($p = 0,008$) повышается при ренальном варианте ОПП, ОШ = 9,0 (95% ДИ 1,8 – 46,1), по сравнению с вариантом преренального ОПП. Также выявлено снижение ($p < 0,001$) риска неполного восстановления функции почек при проведении ранней нефропротекции в ОИТ, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,084).

При проведении нефропротекции до поступления в ОИТ выявлено снижение ($p = 0,032$) риска развития длительной олигоанурии, ОШ = 0,3 (95% ДИ 0,1 – 0,9). Установлено, что при проведении нефропротекции в ОИТ риск развития длительной олигоанурии ($p = 0,014$) снижается, ОШ = 0,06 (95% ДИ 0,01 – 0,56).

Установлено, что риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,001$) снижается, ОШ = 0,009 (95% ДИ 0,001 – 0,050) при проведении нефропротекции в ОИТ.

8. Разработана медицинская технология индивидуальной интенсивной терапии с заместительной почечной терапией и перидиализным сопровождением, включающая: диагностический этап с определением особенностей модуля ОПП; фармакологическое и инструментальное (стентирование, дренирование и др.) воздействие на причину и проявления ОПП; определение режима и дозы гемодиализа; эфферентные технологии (плазмаферез, экстракорпоральная антибиотикотерапия, ультрафиолетовое облучение крови). Совершенствование диагностики и проведение индивидуальной интенсивной терапии с заместительной почечной терапией и перидиализным сопровождением обеспечило улучшение результатов лечения больных с ОПП.

В группе сравнения (107 больных) умерли 28 человек, летальность составила $26,2 \pm 3,7\%$. Длительность олигоанурии в группе сравнения составила $22,6 \pm 1,2$ суток. Длительность олигоанурии в основной группе достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась и составила $14,3 \pm 0,9$ суток. В исследуемой группе из 250 больных умерло 38 пациентов, летальность составила $15,2 \pm 0,5\%$. Абсолютный риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,027$) снизился на 11% (95% ДИ 2,1-20,8).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предупреждения развития тяжелых форм ОПП показано раннее установление причины, приведшей к нарушению деятельности почек. Обязательным методом исследования на раннем этапе является комплексное УЗИ почек с доплерографией.
2. Основными направлениями оптимизации интенсивной терапии у больных ОПП в ОИТ являются: совершенствование диагностики и раннее выявление непосредственной причины ОПП с использованием современных визуализационных технологий и биомаркеров почечного повреждения; профилактика прогрессирования ОПП и присоединения полиорганных нарушений путем индивидуального подбора органоспецифической и опосредованной нефропротекции в комплексе интенсивной терапии (по возможности устранение причины, коррекция гипоксии, поддержание нормоволемии, улучшение почечного кровотока, стимуляция диуреза и т.д.); тесное взаимодействие со смежными специалистами: рентгеноваскулярными кардиохирургами, урологами, нефрологами, трансплантологами, врачами ультразвуковой, компьютерной, лабораторной диагностики и др.
3. При наличии у пациента с ОПП болевого синдрома в пояснице, кардиологического (постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий, атеросклероз, ИБС, инфаркт, гипертоническая болезнь) и неврологического анамнеза (преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт) показано доплеровское исследование почек с целью исключения тромбоза почечных артерий.
4. При установлении диагноза тромбоза почечной артерии у больного с ОПП показано выполнение рентген-эндоваскулярного вмешательства с катетеризацией почечной артерии и селективным тромболизом независимо от длительности стадии олигоанурии.

5. При установлении диагноза рабдомиолиза любого происхождения с целью профилактики развития тяжелой формы ОПП показано раннее ощелачивание плазмы, гемодилюция и стимуляция диуреза. С целью ощелачивания плазмы и мочи применяется: 4,2% раствор Сода-буфер 6-8 мл/кг/сут; а также трисоль 6 мл/кг. Объем гемодилюции зависит от величины зоны повреждения, степени сгущения крови и составляет 35-40 мл/кг массы тела в сутки с учетом скорости и объема диуреза. Лампасные разрезы не являются нефропротективным мероприятием и противопоказаны ввиду геморрагических и септических осложнений.
6. С целью профилактики развития рентгенконтрастной нефропатии у пациентов повышенного риска за 2-3 часа перед рентгенконтрастным вмешательством рекомендовано проведение инфузии 0,9% раствора хлорида натрия 2 мл/кг/ч, а также инфузия 4,2% раствора соды-буфер 1 мл/кг/ч. Пациентам с темпом диуреза менее 0,3 мл/кг/час, явлениями легочно-сердечной недостаточности, гемодилюцию и ощелачивание плазмы не обходимо назначать немедленно после проведения рентген-контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/ч на протяжении 8-12 часов. Рекомендовано также внутривенное введение ацетилцистеина 5 мг/кг (1 ампула/ 300 мг в 20 мл физиологического раствора). Внутривенно струйно в течение 5 минут до вмешательства и 5мг/кг после.
7. Отсутствие достоверного улучшения показателей почечного кровотока по данным доплерографии, даже при восстановлении диуреза, свидетельствует об утере функции (loss) и формировании ХПН. Показано дальнейшее лечение и наблюдение у нефролога, трансплантолога.
8. В случае низкой эффективности традиционного метода введения антибиотиков с целью усиления лечебного действия и снижения токсических эффектов рекомендовано проведение экстракорпоральной антибиотикотерапии в сочетании с низкообъемным плазмаферезом. Если пациент получает гемодиализ, показано сочетанное применение методов. Экстракорпоральная антибиотикотерапия выполняется непосредственно после отключения от аппарата «Искусственная почка» с мощным антибиотиком широкого спектра действия (деэскалационный вариант).
9. Ультрафиолетовое облучение крови целесообразно выполнять при присоединении гнойно-септических осложнений в стадии восстановления диуреза, по окончании курса заместительной почечной терапии, в связи с опасностью геморрагических осложнений.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Черний В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В., Кузнецова И.В., Прокопенко Б.Б. Оценка эффективности экстракорпоральной антибиотикотерапии у больных с острыми гнойными воспалительными процессами // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.– №1-д, 2007– С.64–68.(Соискателем собран и проанализирован клинический материал).
2. Черний В.И., Шраменко Е.К., Прокопенко Б.Б., Логвиненко Л.В. Особенности лечения гнойно-септических осложнений при острой почечной недостаточности // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.– №1-д, 2007–

- С.68–70. (Соискателем собран клинический материал, обработаны истории болезни).
3. Шраменко Е.К., Прокопенко Б.Б., Логвиненко Л.В., Кузнецова И.В., Тюменцева С.Г. Лечение геморрагических осложнений у больных с тяжелой формой острой почечной недостаточности // Медицина неотложных состояний.- 2009, №3-4.- С. 63-66. (Соискателем собран и проанализирован клинический материал).
 4. Черний В.И., Колесникова Т.И., Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., Колесников А.С. Клиренс свободной воды как критерий оценки нормализации функционального состояния почек при острой почечной недостаточности в стадии восстановления диуреза и периоде реабилитации // Університетська клініка.- 2008, Т.4, № 2.- С. 80-86. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ)
 5. Е.К.Шраменко, Б.Б. Прокопенко, Л.В.Логвиненко, Дешко О.Н. Гемодиализ в комплексном лечении последствий приема противотуберкулезных препаратов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2007, № 3-д, С.196-197.
 6. Шраменко Е.К., Кузнецова И.В., Шкарбун Л.И., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б. Патогенетическое обоснование тактики ренопротекции у больных с острой почечной недостаточностью // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- №2, 2010.- С.287-288. (Исследователем собраны и систематизированы литературные данные, научно обоснована актуальность проведения работы).
 7. Черний В.И., Шраменко Е.К., Шкарбун Л.И., Дешко О.Н. Возможности комплексного ультразвукового исследования почек с доплерографией сосудов при остром повреждении почек // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- №2, 2011.- С.213-215. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал).
 8. Черний В.И., Колесникова Т.И., Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В. Прогностическое значение показателя клиренса свободной воды у больных с острой почечной недостаточностью // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2006, №1 (д).- С.250-251. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ).
 9. Новикова Р.И., Шраменко Е.К. Острая почечная недостаточность // Лікування та діагностика.- 2003.- №4.- С.16-23. (Соискателем собраны клинические данные, проведен их анализ).
 - 10.Шраменко Е.К., Шкарбун Л.И. Возможности доплерографии в выборе тактики нефропротекции при остром повреждении почек различной этиологии.- Медицина неотложных состояний.- №7-8, 2011.- С.144-146 (Соискателем разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов с ОПН)
 - 11.Шраменко Е.К., Прокопенко Б.Б., Логвиненко Л.В. Особенности нефропротекции при рабдомиолизе различного генеза // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- №1-д, 2012.- С.618-621. (Соискателем собран клинический материал, обработаны истории болезни).
 - 12.Шраменко Е.К., Прокопенко Б.Б., Логвиненко Л.В. Ренопротективные возможности инфузионной терапии и стимуляции диуреза у больных с острым поражением почек различного происхождения // Укр. хіміотерапевтичний

- журнал.– №4, 2012.– С. 167-169. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
- 13.Шраменко Е.К. Особенности изменений уровня NGAL в сыворотке крови больных с острым повреждением почек // Біль знеболювання і інтенсивна терапія. № 2-д. – 2013. – С.595-598. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы).
 - 14.Шраменко Е.К., Кузнецова И.В., Макаrchук О.В., Шкарбун Л.И., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б., Тюменцева С.Г. Возможности диагностики и лечения острого повреждения почек, вызванного тромбозом почечной артерии // Біль знеболювання і інтенсивна терапія. № 2-д. – 2013. – С.598-601. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал).
 - 15.Колесник Н.А., Дриянская В.Е., Гайсенюк Ф.З., Шраменко Е.К., Степанова Н.М., Руденко М.Ю., NGAL и IL-18 как диагностические маркеры у больных с пиелонефритом // «Здоровье мужчины» № 2.-2013.-С. 169- 171. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал).
 - 16.Driianska V., Shramenko K., Savchenko V., Stepanova N., Stashevsk N., Drannik G. Peculiarities of NGAL and TNF levels in blood serum of patients with pyelonephritis // Materials of world allergy and asthma congress, 22-26 June 2013, Milan, Italy. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал).
 - 17.Колесник Н.А., Дриянская В.Е., Шраменко Е.К., Степанова Н.М., Законь К.Н., Порошина Т.В., Циганенко А.В. Особенности уровня NGAL в сыворотке крови больных пиелонефритом.// Імунологія та алергологія.-№1 (д) 2013.-с. 20-21. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал).
 - 18.Шраменко Е.К., Черний В.И., Прокопенко Б.Б. Профилактика и лечение острого повреждения почек, вызванного рабдомиолизом различного генеза.- Медицина неотложных состояний.- №3(58), 2014.- С.76-79. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы).
 - 19.Шраменко Е.К., Макаrchук О.В., Кузнецова И.В., Шкарбун Л.И., Кузнецов А.С. Опыт успешного лечение тромбоза артерии единственно функционирующей почки (описание случаев) // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України.- Вип.1., Київ, 2013.- 575-577. (Исследователем собран клинический материал и сформулированы выводы).
 - 20.Черний В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б., Костенко В.С., Тюменцева С.Г. Особенности эфферентной терапии при травматическом токсикозе, обусловленном синдромом длительного сдавления // Актуальные проблемы транспортной медицины.- №3(21), 2010.- С.137-141. (Соискателем разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов).
 - 21.Шраменко Е.К., Шкарбун Л.И. Сравнительная оценка изменений почечного кровотока при различных вариантах острого повреждения почек // Медицина неотложных состояний.-2014.-№4.-С. 78-82. (Исследователем собран

- клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы)
- 22.Шраменко Е.К. Динамические изменения s-NGAL у больных с острым повреждением почек различного генеза//Украинский журнал хирургии.-2014.- №2 (25).-С.114-118. (Исследователем проведен сбор, статистическая обработка клинических и лабораторных данных, сделаны выводы).
 - 23.Шраменко Е.К., Кузнецова И.В. Лечение острого повреждения почек вследствие тромбоза почечной артерии // Украинский журнал хирургии.- 2014.-№4 (4).- С.94-99. (Исследователем собран и проанализирован клинический материал, сформулированы выводы).
 - 24.Шраменко Е.К., Гурьянов В.Г. Анализ факторов, наиболее значимо влияющих на исход острого повреждения почек//Медицина неотложных состояний.-№2, 2015.-С.104-108. (Исследователем собран клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы).
 - 25.Черний.В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б. Острая почечная недостаточность. Диагностика, клиника, лечение.- Методические рекомендации.- Донецк, 2011.- 43с.
 - 26.Черній.В.І., Шраменко К.К., Шкарбун Л.І., Дешко О.М., Прокопенко Б.Б. Спосіб ранньої діагностики ступеня тяжкості гострої ниркової недостатності різного генезу / Патент на корисну модель № 62777.- 12.09.2011.
 - 27.Спосіб діагностики відновлення функції нирок у хворих, які перенесли гостру ниркову недостатність. / Декларационный патент Украины на изобретение №14616 от 15.05.2006. Черній В.І., Колеснікова Т.І., Кузнецова І.В., Логвиненко Л.В., Шраменко К.К.
 - 28.Спосіб ранньої диференційної діагностики гострої ниркової недостатності і термінальної стадії хронічної ниркової недостатності / Патент на корисну модель № 65501 від 12.12.2011 р. Шраменко К.К., Шкарбун Л.І., Дешко О.М., Логвиненко Л.В.
 - 29.Шраменко Е.К., Кузнецова И.В. Спосіб діагностики тромбозу ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки. Патент на корисну модель № 90965 от 10.06.14
 - 30.Шраменко Е.К. Особенности экстракорпоральной антибиотикотерапии у больных с острым повреждением почек// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- Т.18, №2, 2016.-С.46.