ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

ШРАМЕНКО ЕКАТЕРИНА КОНСТАНТИНОВНА

УДК 616.61-036.11-073.48+615.254

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Экземпляр диссертации идентичен по содержанию с другими экземплярами, которые были представлены в диссертационный совет

научный консультант,
доктор медицинских наук,
профессор Городник Г.А.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 01.001.04 О.С. Антонюк

Донецк – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ …….. 4
ВВЕДЕНИЕ ……..……. 7
ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ……..…… 16
1.1. Актуальность проблемы острого повреждения почек. Определение ….. 16
1.2. Диагностика острого повреждения почек…….. 26
1.3. Интенсивная терапия острого повреждения почек. Нефропротекция … 43
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ …….. 50
2.1. Характеристика клинического материала. Дизайн исследования …… 50
2.2. Характеристика основной группы пациентов ……..... 58
2.3. Методы исследования пациентов ……..... 80
ГЛАВА 3. ДОППЛЕРОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПП И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ 89
3.1. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией ……... 89
3.2. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией при поступлении в стадии олигоанурии ……. 90
3.3. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией в стадии восстановления диуреза ……. 97
3.4. Оценка эффективности проводимой терапии по данным допплерографии сосудов почек 105
ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ s-NGAL В ПРОЦЕССЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОПП РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА …… 113
4.1. Изменения s-NGAL при поступлении в ОИТ у больных с преренальным, ренальным и субренальным ОПП …… 113
4.2. Изменения s-NGAL в стадии восстановления диуреза у больных с

преренальным, ренальным и субренальным ОПП …… 115
4.3. Корреляционная связь s-NGAL с показателями водно-электролитного обмена и показателями почечной гемодинамики ……. 117
ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОПП РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА …… 121
5.1. Принципы интенсивной терапии с обеспечением нефропротекции у больных с ОПП ……. 121
5.2. Интенсивная терапия. Индивидуальная тактика перидиализной и заместительной почечной терапии у больных с ОПП ……..... 145
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ с ОПП ……..... 177
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ) …….. 198
ВЫВОДЫ …….. 241
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …….. 246
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ……..... 249
ПРИЛОЖЕНИЕ …… 277

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АД – артериальное давление

AKIN – классификация острого повреждения почек

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГА – генетический алгоритм

ГД – гемодиализ

ГДФ – гемодиафильтрация

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДО – дыхательный объем

ДоКТМО – Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КСВ – клиренс свободной воды

КТ – компьютерная томография

ЛСН - легочно-сердечная недостаточность

НГАЛ - нейтрофил-гелатиназа ассоциированный липокалин

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОА – олигоанурия

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПОН – полиорганная недостаточность

ПФ – плазмаферез

РМ – рабдомиолиз

САД – среднее артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЛП – синдром острого легочного повреждения

СДС – синдром длительного сдавления

СДР – синдром длительного раздавливания

СПС – синдром позиционного сдавления

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИШ – токсико-инфекционный шок

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травм

ЭКАТ – экстракорпоральная антибиотикотерапия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC – area under curve (площадь под кривой)

NGAL – нейтрофил-гелатиназа ассоциированный липокалин

MODS – Multiple Organ Dysfunction Score

RI – индекс резистентности

RIFLE – классификация острого повреждения почек

ROC – ratio odds curve

SAPS – Simplified Acute Physiological Score – упрощенная физиологическая шкала

SOFA – Sepsis-Related Organ Failure Assesment

Ved – скорость диастолического потока

Vps – пульсовая скорость

S/D – систоло-диастолическое соотношение

s-NGAL – serum Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в сыворотке крови)

u-NGAL – urea Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в моче)

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является сложной клинической проблемой в практике интенсивной терапии. Актуальность совершенствования диагностики и лечения ОПП обусловлена распространенностью, полиэтиологичностью, тяжестью течения этой патологии и высокой летальностью, несмотря на совершенствование диализных технологий. Более 200 различных заболеваний и осложнений могут приводить к развитию ОПП. Гиповолемия, сепсис, низкий сердечный выброс, рабдомиолиз, повышенное внутрибрюшное давление или прием нефротоксичных препаратов, введение радиоконтрастных веществ, нарушение пассажа мочи могут быть причинами ОПП у различных больных. Нередко этиологию ОПП не удается установить без дополнительных исследований и сложность проведения адекватной интенсивной терапии (ИТ) связана с отсутствием своевременной диагностики и поздним установлением непосредственной причины ОПП [34, 51, 243, 278]. В последние годы увеличилась частота ОПП, составляя около 200 случаев на 1 млн. населения в год, а в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) более 35% всех пациентов [135, 159, 160, 278]. Это тяжелое осложнение все чаще развивается как составная часть полиорганных нарушений (ПОН) у пациентов наиболее трудоспособного возраста [1, 170, 237]. Присоединение ОПП является независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных, находящихся в критическом состоянии и в 3-10 раз увеличивает госпитальную летальность [62, 67, 71]. 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 [245, 153, 171]. Летальность при этой патологии остается высокой и превышает 50 % [146, 87, 198, 135]. Бурное развитие в последние десятилетия

реаниматологии, новых хирургических направлений, особенно кардиохирургии, трансплантологии, торакоабдоминальной хирургии, нейрохирургии привело к значительному росту количества пациентов, у которых развивается острое повреждение почек, являющееся частью полиорганной недостаточности (ПОН). В случае присоединения ПОН летальность превышает 70 % [245, 70,71, 278]. То есть, совершенствование диализных методов лечения не принесло ожидаемых результатов. Комплексная интенсивная терапия любого заболевания, а тем более такого полиэтиологичного, как ОПП, должна начинаться с диагностики. Причем существенно важно не просто установить факт развития ОПП на основании снижения суточного количества мочи и нарастания азотемии, но и определиться с непосредственной причиной, приведшей к этому осложнению. Поэтому одним из направлений улучшения оказания помощи больным с ОПП является совершенствование диагностики и наиболее раннее выявление основной причины ОПП. Вторым перспективным, на наш взгляд, направлением в снижении летальности является предотвращение прогрессирования ОПП и присоединения полиорганных расстройств путем интенсивной терапии, как додиализной, так и перидиализной, обеспечивающей органоспецифическую и опосредованную нефропротекцию. У больных с ОПП, вследствие разнообразия причин его развития, проблема нефропротекции требует индивидуального подхода. В опубликованных по нефропротекции работах мы встретились лишь с обсуждением отдельных случаев и отдельных препаратов для защиты почек [75, 169, 276, 279]. Нередко мнения по использованию препаратов и вариантов диализного лечения были противоречивы [176, 226, 138, 277].

Нами планируется комплексный и системный подход к диагностике и интенсивной терапии ОПП на основе индивидуальной тактики как заместительной почечной терапии, так и перидиализного сопровождения с включением современных визуализационных технологий и лабораторных исследований, современного фармакологического обеспечения в комбинации с эфферентными методами лечения.

Ключевым моментом эффективной интенсивной терапии, профилактики необратимого повреждения почек и развития полиорганных расстройств является выявление факторов риска и ранняя диагностика (на стадии R и I по классификации RIFLE) причин ОПП. Однако, даже в случае выявления пациента на стадии F, непосредственная причина ОПП должна быть уточнена в минимальные по возможности сроки.

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.

Связь работы с научными программами, темами, планами. Работа является фрагментом 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». № держреєстрації 0105U008732; шифр УН 06.04.02. и «Диагностика патологии стрессового ответа и разработка методов нейро- и стресспротекции у пациентов с полиэтиологическим поражением ЦНС» № держреєстрації 0108U009886; шифр УН 09.04.02.

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 допплерографии почек у больных с преренальным, ренальным и субренальным модулем ОПП в стадии олигоанурии.
3. Оценить показатели почечного кровотока по данным допплерографии почек у больных с преренальным, ренальным и субренальным модулем ОПП в стадии восстановления диуреза.
4. Определить роль допплерометрических 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.

Объект исследования: острое повреждение почек у пациентов отделения интенсивной терапии

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: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Научная новизна полученных результатов. На основании полученных данных доказано, что определение нарушений почечного кровотока методом

допплерографии 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, отражающим тяжесть 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 допплерометрии почек достоверно ($p < 0,05$) отличаются при преренальном, ренальном и субренальном ОПП. На основе данных допплерометрии: 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, обеспечивающей нефропротекцию 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 допплерографии 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 допплерографического 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 допплерографии 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.

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, выносимые на защиту. Комплексная оценка показателей почечной гемодинамики по данным допплерографии 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).

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 01.07.16.

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.

ГЛАВА I
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы острого повреждения почек. Определение

В современной клинической медицине проблема острого повреждения почек остается одной из наиболее актуальных. Это обусловлено тем, что ОПП осложняет течение многих заболеваний. Частота ОПП ежегодно возрастает, более 30% больных в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) составляют пациенты с ОПП [71, 135, 153, 170]. Даже небольшое повышение креатинина является прогностически неблагоприятным и оценивается как независимый фактор летальности [65, 213, 235]. Несмотря на то, что этой проблеме уделяется значительное внимание, широко внедряются самые современные диализные технологии, результаты лечения не всегда утешительны и летальность, особенно при присоединении полиорганных нарушений, остается высокой, составляя 50% и выше [40, 67, 237, 278]. В проспективном мультицентровом исследовании Metnitz P.G. et al. (2002) при анализе 17126 больных, поступивших в 30 клиник Австрии, было выявлено, что у 839 (4,9 %) пациентов развилась ОПН, потребовавшая проведения заместительной почечной терапии. Летальность при этом составила 62,8 %. В группе без ОПН летальность составила 15,6 %. В ретроспективном мультицентровом исследовании Ostermann M. et al. (2007) при анализе 41 972 пациентов, поступивших в клиники Англии и Германии, у 15 019 (35,8 %) было выявлено ОПП. Согласно классификации RIFLE, 17,2% пациентов были на стадии R, 11 % – I и у 7,6 % была стадия F. Соответственно летальность при R составила 20,9 %, при I – 45,6 % и при F – 56,8 %, В группе без ОПП летальность составила 8,4 %.

Наиболее значимым независимым фактором риска летальности было присоединение полиорганных нарушений (odds ratio 2,13).

Ведущие подходы к ренопротекции разработаны у пациентов с хронической болезнью почек [3, 8, 12, 15, 19, 21, 29, 32], для больных с ОПН различной этиологии алгоритмов нефропротекции не существует. В немногочисленных работах обсуждается эффективность использования отдельных препаратов для улучшения функции почек [182, 182, 279]. Вопросы реабилитации пациентов, перенесших ОПН, также представлены единичными работами [51, 249]. Нередко при констатации нормальных цифр мочевины в плазме крови считается, что наступило выздоровление, реконвалесцент выписывается к труду и никем не наблюдается.

Таким образом, ОПП широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние. Многие вопросы диагностики и лечения ОПП и, в особенности, ОПП-F, остаются спорными [64, 66, 70, 87]. Различны подходы к консервативной терапии, началу и проведению заместительной почечной терапии [44, 89, 125, 161]. Нередко развитие ОПН можно предотвратить, в связи с чем чрезвычайно важно выявление пациентов группы риска и оказание надлежащей помощи [2, 45, 48, 52, 177]. В большинстве случаев начальные этапы лечения ОПП осуществляют врачи самых разных специальностей. Для оказания эффективной помощи необходимо не только констатировать факт снижения суточного диуреза, но и установить непосредственную причину этого осложнения. Лечение ОПП начинается с момента определения причины его развития. Поэтому клиницисты должны уметь распознавать симптомы и признаки ОПН, назначать исследования для уточнения диагноза и срочно консультировать пациентов у врачей, оказывающих специализированную помощь [17, 178].

В настоящее время существует целый ряд классификаций, в том числе международных, а определений ОПН насчитывается более 30, что указывает на отсутствие единых критериев оценки состояния почек при их повреждении [17, 35, 36, 44]. Попытка уточнить определение и создать систему стратификации

тяжести ОПП была предпринята группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) еще в 2002 году и позже, в 2004 – Acute Kidney Injury Network (AKIN). Работа была выполнена аналогично деятельности и концепции участников K/DOQI и KDIGO по хронической почечной недостаточности. Многие существенные вопросы были перенесены из проблемы ХПН в проблему ОПН, что на наш взгляд, не всегда оправдано. Мы согласны с мнением Смирнова А.В. и др. (2007), что в практике ведения пациентов с ОПН необходимость точного определения СКФ возникает довольно редко (у 70% пациентов с тяжелой ОПН просто вообще нет мочи). Гораздо важнее оценить, остается ли функция почек стабильной, улучшается или ухудшается в процессе лечения, сочетается ли с нарушением функции других органов. В 2002 г. международной группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработана система стратификации тяжести ОПН (RIFLE-критерии).

Вторая Международная консенсусная конференция инициативной группы острого гемодиализа (ADQI) в 2004 г. приняла классификацию по RIFLE-системе [61]. Классификация ОПП по RIFLE-критериям позволяет оценить тяжесть и стадию острого повреждения почек (риск, нарушение, недостаточность). Критерии L и E (утеря функции и терминальная стадия почечного заболевания) целесообразно рассматривать как неблагоприятные исходы острого повреждения почек (таблица 1.1.).

Таблица 1.1. **Классификация RIFLE**

Категория	Критерий скорости клубочковой фильтрации	Критерий скорости мочеобразования
R isk (риск)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч за 6 часов
I njury (повреждение, ранение)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки в 2 раза или снижение СКФ > 50 %	Диурез < 0,5 мл/кг/ч за 12 часов
Failure (недостаточность)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 3 раза или снижение СКФ > 75% или увеличение концентрации креатинина сыворотки на 44 мкмоль/л за 24 часа или концентрация креатинина сыворотки более 354 мкмоль/л	Диурез < 0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия 12 часов
L oss (потеря)	Персистирующая ОПН, более 4 недель (1-3 месяца)	
E SKD (терминальная стадия хронической болезни почек.)	Полная потеря функции почек > 3 месяцев	

В 2004 году сообществом экспертов трех нефрологических ассоциаций и Европейского Общества Интенсивной Терапии создано объединение Acute Kidney Injury Network (AKIN). В 2007 году ими была предложена концепция острого повреждения почек (ОПП-acute kidney injury-AKI) и стадии острого повреждения почек по AKIN (таблица 1.2) с учетом объема мочи и концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr). При этом, термин ОПП рассматривался, как более широкое понятие, чем собственно ОПН [66].

Таблица 1.2. **Критерии AKIN**

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Нарастание Scr более чем на 26,4мкмоль/л или в 1,5-2 раза выше базального	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение более 6 часов
2	Нарастание Scr более чем в 2раза, но менее, чем в три раза от базального	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение более 12 часов
3	Нарастание Scr более чем в 3 раза от базального или Scr равный или больше 354 мкмоль с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

Из таблицы видно, что критерии AKIN усовершенствованы с целью повышения их чувствительности даже при небольших отклонениях концентрации креатинина в крови от базового уровня.

Аналогичные критерии рассматриваются и в классификации KDIGO [171], (таблица 1.3).

Таблица 1.3. **Стадии ОПП по KDIGO**

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до ≥4,0 мг/дл (≥353,6 мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м^3	<0,3 мл/кг/час за ≥24 часа ИЛИ анурия в течение ≥12 часов

Используя эти классификации, можно на момент осмотра пациента оценить тяжесть ОПП и попытаться предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Однако, ни классификация RIFLE, ни классификации AKIN или KDIGO никаким образом не указывают на причину, приведшую к развитию ОПП, а установление и устранение причины, на наш взгляд является ключевым моментом в успешном лечении ОПП. Кроме того, не учитывается стадийность почечной недостаточности (стадия олигоанурии, стадия полиурии), что принципиально важно при назначении терапии. Не учитываются также и индивидуальные особенности больного.

Классификация ОПП по начальному фактору, приведшему к развитию почечной недостаточности, является общепринятой [175] и полезной для определения стратегии лечения (активной урологической тактики, интенсивной или рестриктивной инфузионной терапии, стимуляции диуреза и др.). Согласно данной классификации выделяются 3 формы ОПП:

1. Преренальное ОПП, которое характеризуется гипоперфузией почек вследствие различных, чаще циркуляторных причин. Эта форма ОПП считается функциональной, не сопровождающейся тяжелым повреждением почечных канальцев.
2. Ренальное ОПП, обусловленное воздействием токсинов экзогенного (лекарственные препараты, рентгенконтрастные средства, нефротоксичные вещества) и эндогенного (гемоглобин, миоглобин, мочевая кислота) происхождения, а также инфекционными заболеваниями (лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом).
3. Постренальное ОПП, связанное с нарушением оттока мочи.

Однако и данная классификация не определяет конкретной причины, вызвавшей развитие ОПП. Кроме того, преренальное ОПП по определению, предполагает отсутствие тяжелых почечных повреждений. В то же время, опыт нашей клиники доказывает, что самые тяжелые изменения, вплоть до развития симметричного некроза коры почек возникают именно при преренальных

причинах (геморрагический, токсико-инфекционный шок) и эти нарушения развиваются в первые часы действия фактора повреждения.

Классификация [20] Г.П.Кулакова (1982), хотя и разработана достаточно давно, представляется нам очень удобной для практической работы и выбора индивидуальной лечебной тактики на ранних этапах ОПП (R, I и первые, вторые сутки F).

1. **Острая циркуляторная нефропатия,** которая развивается вследствие:

- геморрагического шока;
- анафилактического шока (в том числе при переливании несовместимой крови);
- токсико-инфекционного шока при перитоните, тяжелой форме панкреатита, холецистите и др.;
- травматического шока (сюда относится синдром длительного сдавления с рабдомиолизом, ожоги, отморожения, операционная травма);
- гиповолемического шока с обезвоживанием и потерями электролитов (рвота, понос, кишечные свищи);
- кардиогенного шока;
- акушерско-гинекологических осложнений (преждевременная отслойка плаценты, атоническое маточное кровотечение, септический аборт, внутриутробная гибель плода, гестоз и др.)

2. **Острая токсическая нефропатия**

При отравлении ядовитыми веществами, применяемыми в промышленности и сельском хозяйстве:

- соли тяжелых металлов (ртути, меди, свинца, золота и др.);
- хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод);
- алкоголи и их суррогаты (этиленгликоль, тормозная жидкость, антифриз, метиловый спирт и др.);
- прижигающие яды (крепкие кислоты, щелочи).
- При интоксикации ядами растительного и животного происхождения (грибной, змеиный, яд насекомых).

При интоксикации лекарственными препаратами и аллергических реакциях на медикаменты (антибиотики, жаропонижающие, сульфаниламиды, контрастные вещества, противотуберкулезные препараты и др.)

3. Острая инфекционная нефропатия

– при лептоспирозе и геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

4. Острая сосудистая нефропатия

– тромбоз и эмболия почечных артерий;
– тромбоз почечных вен;
– острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит;

5. Обструкция мочевых путей

– камни, опухоли, перевязка мочеточников;
– опухоли органов таза;
– ретроперитонеальный фиброз и др.;

6. Аренальное состояние.

Эта классификация, хотя и удобна для использования в клинической практике, также не совершенна. Во многих случаях у больного сочетается несколько причин, например токсических и циркуляторных, приведших к развитию ОПП. По классификации Г.П. Кулакова СДС с рабдомиолизом относится к группе циркуляторных нефропатий. Однако, в настоящее время, увеличилось также количество пациентов с нетравматическим рабдомиолизом вследствие приема лекарственных препаратов [25]. Рабдомиолиз (РМ) – разрушение поперечно-полосатой мускулатуры различного происхождения – все чаще выявляется в отделениях интенсивной терапии. Летальность остается высокой, до 40 %, особенно при присоединении острого повреждения почек (ОПП), требующего диализного лечения. Одним из основных токсичных соединений, который при РМ в большом количестве поступает в кровоток и вызывает ОПП, является миоглобин (МГ) – крупномолекулярный белок, массой до 19 тысяч дальтон, окрашивающий мочу в темно-коричневый цвет. Наиболее частыми причинами разрушения миоцитов, приводящими к развитию миоренального синдрома являются травматические и токсические. К

травматическим причинам относятся: синдром длительного раздавливания (СДР), синдром позиционного сдавления (СПС), синдром включения (реперфузионное повреждение) после окклюзии или гипоперфузии мышечных сосудов, чрезмерные мышечные нагрузки (тяжелая физическая нагрузка, судорожный синдром и др.). Токсические причины рабдомиолиза (РМ): передозировка лекарственных препаратов (статины, анаболические стероиды, амфетамины, корень солодки, фибраты) и некоторые яды змей и насекомых. РМ усугубляется в условиях гипертермии. Часто наблюдается сочетание травматических, токсических причин и гипертермии тела или окружающей среды [25, 30] .

В настоящее время практически забыта классификация ОПН по тяжести с учетом длительности олигоанурии [20], которая, безусловно, позволяет (хотя и ретроспективно) оценить степень повреждения почек: 1-3 дня – легкая форма; 5-7 дней средняя степень тяжести; свыше 2-х недель - тяжелая, свыше 3-х недель – крайне тяжелая форма ОПН. Отсутствие мочи более месяца свидетельствует о формировании ХПН.

Ни в одной классификации не фигурирует мочевина плазмы, которая является простым доступным во многих лечебных учреждениях показателем. Конечно, при гиперпродукционной азотемии, высокий уровень мочевины свидетельствует не столько о тяжести ОПН, сколько о полиорганных катаболических процессах, например гнойно-септических. Однако, изучение показателя в динамике, скорость суточного прироста мочевины является информативным и полезным. Высокие цифры мочевины (выше 50 ммоль/л), независимо от ее характера (ретенционная, продукционная) коррелируют с тяжестью состояния больного ОПН и являются критическими в связи с опасностью развития отека легких и мозга. По нашему мнению, изменение уровня мочевины в динамике у больных с ОПП следует считать очень существенным диагностическим признаком.

Известно, что почки функционируют в тесной взаимосвязи со всеми жизненно важными органами человека. Нарушение работы почек при

нарастании почечной недостаточности ведет к полиорганным расстройствам и развитию критического состояния [24, 38, 39, 66, 71, 245]. Снижение функции почек по данным многоцентровых исследований ассоциируется со значительно большей смертностью и кардиоваскулярными осложнениями [1, 67, 133, 135, 170, 205]. Кардиоренальные взаимодействия [19, 39, 48] осуществляются через ключевые нейро-гормональные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), а также натрийуретический пептид (НУП). Появились новые классы лекарственных препаратов, эффективно подавляющих их избыточную активацию и, соответственно улучшающих клиническое течение ОПП, без присоединения тяжелых кардиальных нарушений (ИАПФ, антагонисты альдостерона, новые поколения диуретиков (например, тиазидоподобный диуретик с мощным действием – ксипамид). ОПП всегда ассоциируется с анемией, как вследствие критического состояния, так и нефрогенной [11, 24]. Появились эритропоэтин, октаплекс и новые возможности коррекции этих нарушений. Поражение легких с развитием «влажного легкого» вплоть до альвеолярного отека одно из самих характерных и опасных осложнений ОПП. При сочетании ОПП с острым повреждением легких смертность достигает 80 % [41, 225]. Энецефалопатия, отек-набухание головного мозга всегда сопутствуют нарастающей почечной недостаточности и осложняют течение болезни и выбор лечебной тактики. Гастроэнтеропатия, осложненная динамической кишечной непроходимостью встречается в 98 % случав ОПП. Нередко развиваются геморрагические осложнения в виде желудочно-кишечных, носовых и других кровотечений, что усугубляет неблагоприятный исход ОПП [54, 181]. В 78 % случаев почечная недостаточность сочетается с печеночной, что значительно осложняет течение заболевания. С другой стороны, острая почечная недостаточность – это синдром, осложняющий течение многих критических состояний: шоки различного происхождения, острая химическая травма, фульминантная печеночная недостаточность и др. [11, 22, 30, 54, 71].

Таким образом, актуальность проблемы ОПП не вызывает сомнений в связи с тяжестью заболевания, сложностями диагностики и лечения. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы и развитие диализных технологий, летальность при тяжелых формах ОПН во всем мире остается высокой, составляя более 50 % [52, 62, 66]. В случае присоединения ПОН летальность превышает 70 % [135, 245, 278].

1.2. Диагностика острого повреждения почек

Диагноз острой почечной недостаточности устанавливается на основании уменьшения скорости мочеотделения, количества суточной мочи, снижения скорости клубочковой фильтрации. При этом, увеличивается концентрация мочевины и креатинина в сыворотке плазмы крови. Уровни креатинина крови и клубочковой фильтрации приняты как основные критерии прогрессирования почечной недостаточности [36, 40, 51]. Однако мочевина при ОПН является, на наш взгляд, не менее важным показателем. В ряде клинических ситуаций скорость прироста мочевины может указывать на определенную этиологию процесса и, безусловно, отражает тяжесть ОПН в сочетании с другими маркерами. Своевременная диагностика ОПН играет существенное значение в исходе заболевания. Нередко, при позднем установлении диагноза развиваются жизнеопасные нарушения: тяжелая гипергидратация, отек легких, гиперкалиемия с выраженными изменениями на ЭКГ, опасностью остановки сердца [1, 30, 160].

Диагностический подход к пациенту с ОПН должен быть поэтапным и включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, изучение данных клинических и биохимических исследований.

Ранним признаком развития ОПН является снижение скорости мочеотделения ниже 0,5 мл/кг/час. Уменьшение суточного количества мочи менее 5 мл/кг массы тела расценивается как олигурия, которая может свидетельствовать о развитии ОПН. При анурии, в первую очередь, следует

убедиться в отсутствии мочи в мочевом пузыре (пальпация, перкуссия, катетеризация мочевого пузыря). Затем исключить возможные повреждения мочевых путей (проба Зельдовича, ультрасонография, цистоскопия, при необходимости компьютерная томография с контрастированием). В ряде случаев (около 10 % больных) диурез может быть сохранен и тогда только повышение мочевины, креатинина, калия плазмы будет свидетельствовать о развитии ОПН.

Для оценки функционального состояния почек широкое применение нашел показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время в большинстве центров принято определение СКФ по формуле Кокрофта-Голта (Cocroft-Gault):

Для мужчин (норма 100-150 мл/мин): 1,23 х (140-возраст (годы)) х вес (кг) / креатинин крови (мкмоль/л)

Для женщин (норма 85-130 мл/мин): 1,05 х (140-возраст (годы)) х вес (кг) / креатинин крови (мкмоль/л).

Используется также формула MDRD (особенно для тяжелой и терминальной ХПН):

СКФ = 170 х (Crсыв (мкмоль/л х 0,0113)-0,999 х возраст (лет)-0,176 х (Urсыв (ммоль/л) х 2,8)-0,17 х Albсыв (г/дл) х (для жен.), где Cr – креатинин, Ur – мочевина, Alb – альбумин.

При снижении диуреза и нарастании азотистых шлаков уже в самом начале заболевания для определения тактики лечения важно уточнить характер повреждения почек: преренальный или ренальный. Преренальная ОПН быстро обратима в случае надлежащей коррекции вызвавшей ее причины [210, 243]. Однако в течение 3-х суток может развиваться ишемическое повреждение проксимальных канальцев почек и происходить переход преренальной ОПН в ренальную. Ниже приведены изменения основных диагностически важных

показателей при различных формах ОПН и формулы для их расчета (таблица 1.4)

Таблица 1.4. **Некоторые лабораторные показатели мочи и крови при ОПН различного генеза**

Показатель	Преренальная	Ренальная
Удельный вес мочи	Высокий	Низкий
Осмолярность мочи, мосм/л	> 500	<350
Концентрация Na мочи, моль/л	< 20	> 20
Креатинин мочи/Креатинин плазмы	> 20	< 20
Фракционная экстракция Na, %	<1	>1
Клиренс свободной воды, мл/мин	-0,30…-1,20	>-0,30

Следует оговориться, что в условиях инфузионной терапии и введения мочегонных препаратов, эти тесты теряют диагностическую ценность.

Фракционная экстракция Na = (Na мочи/Na плазмы)/(креатинин мочи/креатинин плазмы)) ×100 [27].

Для оценки функционального состояния почек нашел применение также показатель клиренса свободной воды (КСВ). КСВ = Vм - (Vм × Ом) / Опл, где Vм – скорость мочеотделения, мл/мин; Ом - осмолярность мочи, мосм/л; Опл - осмолярность плазмы, мосм/л.

Определение клиренса осмолярности (Сосм) и КСВ проводится расчетным методом: КСВ (мл/мин) = Vм – Сосм; Сосм (мл/мин) = (Vм × Осм) / Опл [27].

Величины КСВ более (–0,30) мл/мин свидетельствует о ренальных нарушениях функции почек, от (–0,30) до (–1,2) мл/мин – о преренальных нарушениях функции почек. В норме КСВ менее (–1,2) мл/мин [27].

С учетом патогенеза ОПН, в основе которого лежит преимущественное поражение канальцевого аппарата, для ранней диагностики ОПН чрезвычайно важно изучение осмотического концентрирования мочи канальцевым эпителием. В этой связи высокой прогностической ценностью обладает метод

определения осмолярности мочи и клиренса свободной воды в максимально ранние сроки у больных с угрозой развития ОПН [18, 27]. Не менее важной является оценка способности осмотического концентрирования мочи у пациентов с ОПН в период реабилитации, т.е. в течение ближайших двух лет после пренесенной ОПН. Восстановление клиренса креатинина и мочевины происходят гораздо быстрее, в течение одного-трех месяцев и тогда, ошибочно, (с чем и сталкиваются реконвалесценты при осмотре нефролога по месту жительства) считается, что пациент уже здоров [18].

Общую массу выделяемой почками воды составляют осмотический клиренс и клиренс свободной воды. Осмотический клиренс представляет собой выделяемую почками во внешнюю среду часть внеклеточной жидкости, которая содержит все подлежащие ренальной экскреции растворенные и находящиеся в конечной моче вещества. Таким образом, воду, выделяемую почками с мочой, условно можно разделить на две фракции. Одна из них обозначается как "осмотически связанная вода" (или осмолярный клиренс), которая служит для растворения осмотически активных веществ (связана с ними и содержит их в той же концентрации, что и в плазме крови). Вторая – это "осмотически свободная вода". Она образуется (или, вернее, остается) в почечных канальцах в результате (после) реабсорбции осмотически активных веществ через стенку почечных канальцев, непроницаемых для воды. То есть КСВ – объем конечной мочи, из которой нефроны удалили все растворенные в ней вещества [27].

Величина осмолярности мочи 350-400 мосм/л является критическим уровнем, предшествующим ОПН, особенно в сочетании с низким выделением мочевины. Снижение осмолярности мочи тесно коррелирует со смертностью больных от ОПН. КСВ является чувствительным показателем концентрационной функции почек. В норме он составляет от –1,2 до –3,0 мл/мин и увеличивается, т.е. сдвигается в положительную сторону, при развитии почечной недостаточности. По увеличению КСВ можно диагностировать ОПН на 24-72 ч раньше, чем по изменению классических

почечных показателей – креатинина, мочевины [18, 27, 45]. К единственному недостатку этого метода следует отнести лишь необходимость в специальном оборудовании – осмометре. В то же время, в некоторых случаях ни один из вышеперечисленных методов не может уточнить генез повреждения почек. Наиболее часто диагностические трудности встречаются при применении диуретиков, сопутствующей хронической патологии почек или дебюте острого гломерулонефрита, обструкции мочевыводящего тракта. Диагностика ОПП важна не только на ранних этапах. Не менее важно оценить восстановление функции, например, спустя месяц после перенесенной ОПП. Нередко при констатации нормальных цифр мочевины и креатинина в плазме крови считается, что наступило выздоровление, реконвалесцент выписывается к труду и никем не наблюдается.

В практике врача нередко встречаются случаи ОПП, при которых невозможно диагностировать причину без использования специальных исследований, позволяющих оценить почечный кровоток, проходимость сосудов, наличие деформаций и повреждений брюшного отдела аорты и сосудов почки. К такой категории относятся пациенты с тромбозом и эмболией почечных артерий, тромбозом почечных вен, аневризмой брюшного отдела аорты. Как правило, эти больные обращаются к терапевту или нефрологу в связи с болевым синдромом или уже развившейся анурией в поздние сроки, с неясным диагнозом [33]. Одной из причин ОПП является тромбоз почечных артерий. Как правило, ОПП, проявляющееся анурией, развивается в случае тромбоза обеих почечных артерий (что бывает крайне редко) или артерии единственно функционирующей почки. В случае одностороннего тромбоза контрлатеральная почка викарно полностью обеспечивает функцию. Клинические проявления зависят от массивности поражения, а также калибра артерии. Многие случаи остаются нераспознанными и в связи с этим последствия инфарктов почек (характерные соединительнотканные рубцы) оказываются находкой на аутопсии [101, 232].

Особенностью этой патологии является сложность выявления тромбоза почечной артерии на ранней стадии (диагностируется менее чем у 30 % больных) и кажущаяся бесперспективность лечения при длительной (5-7 суток) анурии. Общепринятый протокол диагностики и лечения тромбоза почечных артерий отсутствует. Для уточнения диагноза рекомендуют экскреторную урографию, радионуклидную ренографию, компьютерную томографию с рентгенконтрастным усилением [33]. Успех лечения зависит от ранней диагностики. Считается, что лишь при восстановлении проходимости сосуда в течение нескольких часов после окклюзии, возможно восстановление жизнеспособности и функции ишемизированной ткани почки; на более поздней стадии изменения носят необратимый характер и хирургическое лечение нецелесообразно [101, 232]. До недавнего времени при подозрении на тромбоз почечных артерий пациентам назначалась антикоагулянтная терапия и заместительная почечная терапия гемодиализом, который становился хроническим, так как функция почек, как правило, нарушалась необратимо. Исход нередко был неблагоприятным, с высокой вероятностью геморрагических осложнений [101].

Диагностические возможности ультразвукового исследования почек

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) является одним из оптимальных методов оценки морфологического и функционального состояния почек при подозрении на острую почечную недостаточность. Для дифференциальной диагностики ренального и постренального повреждения почек достаточно выявления при УЗИ расширения чашечно-лоханочной системы почек. Отсутствие дилатации, как правило, указывает на преренальный или ренальный характер анурии [4, 47]. Ультразвуковая диагностика ОПП рассматривается в совокупности с анамнезом заболевания, клиническими и лабораторными данными, а также в зависимости от развития и течения болезни. Оценка размеров и формы почек, толщины паренхимы может подсказать характер почечной недостаточности, например, увеличение

размеров почки говорит об остром процессе, а ее уменьшение – наоборот о хроническом [4, 16]. Однако стандартное УЗИ почек оказывается неинформативным в случае сосудистых поражений (тромбоз, эмболия, аневризма) и не позволяет оценить почечную гемодинамику.

Нарушения почечного кровотока и возможности их диагностики

Безусловный интерес для клинициста представляет возможность быстрой и неинвазивной оценки состояния кровообращения в почках методом допплерографии. Метод позволяет визуализировать сосуды почек, включая кортикальный слой паренхимы и место отхождения основного ствола почечной артерии от аорты, а также провести количественную оценку ренального кровотока [10, 14, 26, 46].

Основным патогенетическим механизмом развития ОПП является ишемия почек. Шоковая перестройка почечного кровотока – внутрипочечное шунтирование крови через юкстагломерулярную систему со снижением давления в гломерулярных афферентных артериолах ниже 60-70 мм рт. ст. – является причиной ишемии коркового слоя, индуцирует выброс катехоламинов, активирует ренин-альдостероновую систему с выработкой ренина, антидиуретического гормона и тем самым вызывает почечную афферентную вазоконстрикцию с дальнейшим снижением СКФ, ишемическим повреждением эпителия извитых канальцев с повышением концентрации кальция и свободных радикалов в клетках канальцевого эпителия [8, 24, 51].

Ишемическое поражение почечных канальцев при ОПН часто усугубляется их одновременным прямым токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами. Вслед за некрозом (ишемическим, токсическим) эпителия извитых канальцев развивается утечка гломерулярного фильтрата в интерстиций через поврежденные канальцы, которые блокируются клеточным детритом, а также в результате интерстициального отека почечной ткани. Интерстициальный отек усиливает ишемию почки и способствует дальнейшему снижению клубочковой фильтрации. Степень увеличения интерстициального

объема почки, а также степень снижения высоты щеточной каймы и площади базальной мембраны эпителия извитых канальцев коррелируют с тяжестью ОПП [51, 55]. Таким образом, в основе изменения кровообращения в почках при острой почечной недостаточности лежит ишемия коркового слоя с усилением кровотока в мозговом веществе. За счет открытия шунтов, кровоток сбрасывается через почечные пирамиды, минуя корковый слой. Вследствие вазоконстрикции повышается периферическое сосудистое сопротивление артериол клубочков почек [9, 224]. Оценка сосудистого русла при патологических состояниях почек имеет существенное значение. Кровоснабжение почки значительно превышает кровоснабжение всех других органов. Величина почечного кровотока составляет 20-25 % от сердечного выброса. Поток крови в артериях пульсирует в соответствии с фазами сердечного цикла. В связи с высокой интенсивностью и непрерывностью функционирования, почки нуждаются в постоянстве артериального притока, поэтому в фазу диастолы кровоток остается на высоком уровне, сосудистое русло почек является низкорезистентным. Сосудистое сопротивление в почках не является постоянной величиной, оно тесно связано с уровнем клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, зависит также от многих других факторов [220, 223, 230].

Способы оценки состояния внутрипочечной гемодинамики достаточно ограничены. Активное применение традиционных радиоизотопных, рентгенологических и рентгенконтрастных методов оценки состояния почек в условиях сниженной почечной функции является опасным, не всегда достаточно информативным и может послужить дополнительным фактором риска усугубления ОПП [2, 4, 97, 112].

Выполнение комплексного УЗИ в режиме импульсноволновой допплерографии позволяет визуализировать сосуды почек, провести качественный и количественный анализ артериального и венозного кровотока в почках и аорте [14, 112, 126].

В основу исследования положен эффект допплера, связанный с изменением длины волны, отражающейся от движущихся объектов. Эффект Допплера заключается в том, что, когда ультразвук отражается от движущегося объекта, он меняет свою частоту: она уменьшается при отдалении от датчика и увеличивается при приближении. Амплитуда этих изменений, так называемый сдвиг частот, зависит от скорости движения объекта. А значит, по величине допплеровского сдвига можно определить, как изменяется во времени скорость объекта. "Объектом" допплеровского исследования при ОПП является ток крови в сосудах почек. Допплеровский режим эхографии дает возможность определить направление и скорость кровотока в сосудах поврежденных почек с последующим вычислением индекса резистентности и оценкой состояния почечной гемодинамики. Состояние кровотока оценивают по качественным и количественным характеристикам. К качественным характеристикам относят форму допплеровской кривой, направление кровотока, характер звукового допплеровского сигнала. Количественная оценка кривой допплеровского сдвига частот проводится в ручном или автоматическом режиме. Наиболее часто при оценке внутриорганного кровотока используются следующие показатели [10, 14].

V max – максимальная систолическая скорость кровотока, (см/сек)

V min – конечная диастолическая скорость кровотока, (см/сек)

V mean – средняя в течение сердечного цикла скорость кровотока, (см/сек)

RI – индекс резистентности (индекс Пурсело) RI = (V max-V min) / V max

PI – индекс пульсации (индекс Гослинга) PI = (Vmax – V min)/ V mean

RAR – RAR = V max в почечной артерии /V max в аорте

Изучается кровоток в магистральной почечной артерии (устье, ворота), сегментарных, междолевых, дуговых, междольковых артериях.

Соответственно артериям в почках расположены и венозные стволы с одноименными названиями. После выявления их в режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) записываются допплерограммы по соответствующим венам [14, 53].

У больных с ОПП по данным ряда авторов отмечается снижение диастолического компонента кровотока [9, 112]. Отсутствие диастолического компонента кровотока коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания. Степень уменьшения значений конечной диастолической скорости у больных с ОПП может иметь прогностическое значение. Работа Л.О.Глазун (2003) посвящена оценке ультразвуковой картины почек и внутрипочечной гемодинамики у больных с острой почечной недостаточностью вследствие геморрагической лихорадки с почечным синдромом, нефротоксической ОПН, миоренальным синдромом и ишемической ОПН. По ее данным, обычным ультразвуковым изменениям, характерным для ОПП предшествовали допплерографические изменения: резкое снижение диастолической скорости кровотока и повышение индекса резистентности. Автор подчеркивает, что аналогичные изменения имеют место при ОПП любого генеза, хотя в исследование не были включены пациенты с урологической патологией, нарушением проходимости почечных артерий и ОПН на фоне ХПН. По мнению M.D.Rifkin (2016), допплерография при ОПП может дополнительно помочь в установлении ее этиологии и уточнении диагноза заболевания.

Большинство работ ограничивается проведением анализа показателей гемодинамики у больных с нетяжелыми формами ОПП, в случаях когда стойкая олигурия и тяжелые нарушения почечных функций (азотвыделительной, водовыделительной, электролитрегулирующей, концентрационной и др.) еще не развились [124, 143, 210, 230]. Оценивается возможности допплерографического исследования почечного кровотока на ранних этапах (1 и 2 стадия ОПП) по классификации AKIN, как правило, внимание уделяется индексу резистентности, как раннему предиктору формирования ОПП. Некоторые авторы даже оказывают предпочтение этому показателю в сравнении с гуморальными факторами, в частности, с пропагандируемым как ранний маркер ОПП цистатином С [126, 220, 223]. Анализ ограничивается проведением корреляций между RI и возможностью формирования 3 стадии ОПП. Линейные скорости кровотока, такие как Vps и

Ved не изучаются вовсе, хотя их значения являются основой для определения расчетного показателя RI. Не анализируется также систоло-диастолическое соотношение S/D, которое может иметь свою диагностическую ценность. В большинстве случаев в ОИТ поступают пациенты с анурией в течение 2-3-х суток и более. На этом этапе важнее оценить какие особенности нарушения гемодинамики уже существуют, уточнить причину и определиться с интенсивной терапией.

Мнения о возможности допплерографической диагностики различных поражений почечной паренхимы разноречивы. Не разработаны ультразвуковые критерии тяжести нарушения внутрипочечной гемодинамики, а попытки использования допплерографии для прогнозирования исходов ОПП являются единичными. В имеющихся работах не отражена динамика изменений параметров почечного кровотока на разных стадиях острой почечной недостаточности. В изученной литературе нам не встретилось многоцентровых исследований, посвященных изучению изменений показателей почечной гемодинамики в процессе лечения третьей, тяжелой стадии ОПП (F) как в олигурии, так и при восстановлении диуреза.

Несмотря на доказанную эффективность ультразвуковых методов у больных с ОПП, комплексная УЗИ диагностика с допплеровским картированием сосудов почек, остается недостаточно изученной и оцененной, особенно в динамике ОПП. Большинство публикаций посвящено возможности дифференцировать преренальную и ренальную форму ОПП с тубулярным некрозом [124, 143, 210]. Однако, когда пациент поступает в ОИТ с 5-7-и суточной анурией, ранняя диагностика ОПП уже не актуальна, так как в любом случае необходима срочная комплексная терапия, которая не зависит от глубины и распространенности некроза почечных канальцев. Гораздо более важно, например, исключить возможный тромбоз или деформацию почечных артерий и вен.

Таким образом, на наш взгляд, углубленное внимание к комплексному УЗИ с допплерографией почек у больных с тяжелым ОПП различного генеза

как в стадии олигурии, так и восстановления диуреза, является перспективным и необходимым в современной интенсивной терапии. Проводя с помощью ультразвукового исследования в режиме импульсноволновой допплерографии качественную и количественную оценку кровотока во всех доступных сосудах почки, можно оценить функциональную сохранность почечной паренхимы, характер и прогноз патологического процесса, протекающего в почках, уточнить причину ОПП, оценить его тяжесть на момент поступления в отделение интенсивной терапии. Так как повреждение структур почки, состояние почечной паренхимы и сосудистого русла при ОПП и ХПН существенно различаются, можно предполагать, что данные допплерометрии и их динамика в процессе лечения будут иметь свои особенности при ОПП, ХПН и трансформации ОПП в ХПН. Изменение показателей почечного кровотока в процессе лечения и восстановления функции почек также вероятно будет возможно использовать для контроля эффективности терапии и оценки полноты восстановления функций почек.

В нашей работе планируется уделить особое внимание изменениям ультразвуковой картины и почечной гемодинамики у больных с преренальным, ренальным и постренальным ОПП, как в стадии олигоанурии, так и восстановления диуреза, с целью не только уточнить диагноз, но и оценить тяжесть процесса, эффективность лечения и исход ОПП.

Диагностика ОПП с помощью биомаркеров

Как правило, диагноз ОПП устанавливается на основании снижения диуреза и нарастания концентрации азотистых шлаков в крови. Однако эти признаки могут появиться спустя 24-48 часов от начала ОПП. Кроме того, приблизительно в 5% случаев, врач может столкнуться с неолигурической формой ОПП, что еще более затруднит ситуацию с оказанием помощи этим пациентам. Одно из развивающихся в настоящее время направлений совершенствования диагностики и интенсивной терапии ОПП - это поиск маркеров для раннего выявления ОПП и уточнения его генеза. В последние

годы было предложено большое количество различных биомаркеров, свидетельствующих о повреждении почечных канальцев и отражающих тяжесть этого повреждения [83, 93, 105, 108, 111, 120]. Периодически появляются сенсационные сообщения об уникальных и незаменимых свойствах одних маркеров, затем они сменяются другими [6, 152, 186, 190]. Характерным является следующее изложение: исследователи оценили около 340 биомаркеров острого повреждения почек, и выделили два с самой высокой корреляцией с ОПП, Insulin Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP-7) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 TIMP-2 [190, 203, 204, 207, 208]. Попытки найти ранний маркер повреждения почек, связанный с воспалительными (стрессовыми) изменениями в органе и организме в целом, воздействовать на процесс и добиться быстрого разрешения ОПП предпринимались еще с 70-х годов прошлого века [30, 83]. Ишемия и гипоксия являются первоочередными пусковыми причинами ОПП [131, 132]. Основная роль в механизмах устойчивой гипоксии принадлежит микроциркуляторному застою в перитубулярных капиллярах наружного мозгового слоя почек (феномен, который ранее рассматривался как шунтирование крови) вследствие гипоксического повреждения и дисфункции эндотелия именно этой области, страдающей при ишемическом воздействии более других отделов в силу исходной физиологической гипоксии [132]. Медуллярная гипоксия усугубляется отеком интерстиция [20, 51, 55]. Важен также дисбаланс между медиаторами вазоконстрикции и вазодилатации, в сторону вазоконстрикции с локальной гиперпродукцией их. Вызванная гипоксическим воздействием активация эндотелия неизбежно приводит к повышенной экспрессии в нем молекул адгезии с усилением лейкоцитарно-эндотелиальных адгезивных взаимодействий, инициирующих воспалительный каскад [252] как в микроциркуляторном русле, так и в перитубулярном интерстиции. Развитию воспаления способствует также активация лейкоцитов крови (нейтрофилов и мононуклеаров) с повышением экспрессии на их мембранах молекул адгезии-рецепторов взаимодействия с молекулами адгезии активированного эндотелия.

Активация лейкоцитов в свою очередь стимулируется различными местными факторами, среди которых цитокины, хемокины, эйкозаноиды и свободные радикалы кислорода, локально продуцируемые поврежденными клетками, как эндотелием, так и канальцевым эпителием. Запускаемый таким образом процесс воспаления еще больше усугубляет дисфункцию эндотелия [5, 7, 55, 193, 194]. Поэтому наиболее показательными и перспективными считаются провоспалительные биомаркеры, которые появляются в крови и моче параллельно с повреждением почечных канальцев и формированием ОПП. К ним относятся нейтрофил-гелатиназа ассоциированный липокалин (НГАЛ) и провоспалительный цитокин интерлейкин-18 (IL-18). Большинством авторов значение придается также изучению цистатина С [113, 114, 122, 130, 218], молекулы почечного повреждения-1(kidney injury molecule-1, KIM-1) [96, 264] и ряду других ферментов, в норме локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев почек [207, 208, 253, 261].

KIM-1 –гликопротеин, концентрация которого увеличивается в эпителии проксимального отдела канальцев при ОПП. Этот биомаркер в почках здоровых людей отсутствует. KIM-1 активируется сильнее остальных белков при повреждении клеток почечных канальцев и локализуется в апикальной мембране. Считается, что KIM-1 может воздействовать на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки проксимальных канальцев и превращать их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки и их частицы. Таким образом этот биомаркер может ускорять процесс очищения и восстановления функции почек. KIM-1 выводится с мочой. Наличие очень высоких его концентраций в моче предполагает неблагоприятный исход [96, 154].

Цистатин С – негликозилированный белок семейства ингибиторов цистеиновых протеаз. Не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения почек, а отражает изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Признан в мире, как самый точный эндогенный маркер СКФ, который практически не зависит от мышечной массы

или возраста пациента. С клинических позиций, при отсутствии мочи этот показатель теряет диагностическую ценность [36, 50, 114].

Цитокин IL-18 (Interleukin-18) относится к провоспалительным цитокинам, которые вырабатываются эпителиальными клетками проксимального отдела канальцев при токсическом или ишемическом их повреждении. Выявляется в моче на самой ранней стадии, спустя 4-6 часов от начала формирования ОПП. Однако у ряда пациентов с ОПП может не определяться в моче. Таким образом, увеличение концентрации IL-18 в моче с высокой вероятностью свидетельствует о развитии ОПП. В то же время, отсутствие повышения уровня IL-18 в моче у многих пациентов с ОПП снижает диагностическую ценность этого маркера, так как отсутствие его в моче не исключает ОПП [36, 262, 272, 274].

Наиболее перспективным и революционным в плане раннего выявления ОПП считается НГАЛ , который выявляется как в моче (u-NGAL), так и в плазме крови (s-NGAL). В ряде исследований НГАЛ (липокалин 2) представлен как «ренальный тропонин», самый ранний маркер острого повреждения почек [6, 7]. НГАЛ – это белок семейства липокалинов с молекулярной массой 22 kDa, компонент острой фазы воспалительного ответа. Впервые был выделен из нейтрофилов человека и описан в 1993 г. Связан с протеолитическим ферментом, называемым желатиназой нейтрофилов. Его основные функции: стимуляция пролиферации поврежденных клеток, особенно эпителиальных; противодействие бактериальным инфекциям. Характерная черта НГАЛ – способность связываться с малыми гидрофобными молекулами, в частности сидерофорами (железопереносящие белки). НГАЛ экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, при стрессе особенно активно синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, клетками почечных канальцев [7]. По данням Tong Z et al., (2002) НГАЛ принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой – в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур. У человека и лабораторных животных в ответ на ренальные повреждения токсического, ишемического,

инфекционного происхождения уровень НГАЛ резко возрастает в плазме, почках и моче [78, 194, 201]. Его основная функция при повреждении почечного эпителия – 1) восстановление эпителия; 2) предотвращение дальнейшего развития ОПП [128]. При ОПП НГАЛ из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах почти полностью. Обнаруженное повышение s-NGAL коррелирует с тяжестью ОПП. По данным Mori K et al., (2005) инъекция животным радиоактивно меченного НГАЛ приводит к появлению его в проксимальных канальцах, практически в 100% количестве, при этом в моче обнаруживается не более 0,2% от введенного количества. В моче появляется u-NGAL, который синтезируется непосредственно в поврежденных проксимальных канальцах, в лизосомальном компартменте. Любая экскреция НГАЛ в мочу происходит только тогда, когда связана: 1) с повреждением проксимальних канальцев и нарушением реабсорбции в них и 2) повышением синтеза НГАЛ в почках de novo [6, 7, 195, 201].

Mishra J. с соавт., (2004) установили, что введение мышам комплекса НГАЛ- сидерофор-железо перед острым ишемическим тубулярным повреждением защищало эпителиальные клетки канальцев и уменьшало апоптоз эпителия и смягчало нарушение ренальных функций. Таким образом, плазменный НГАЛ, поступающий в почки защищает их от повреждения. Считается, что НГАЛ, синтезированный в почках и выходящий в мочу защищает и, возможно, как бактериостатик, санирует мочевыводящий тракт [179]. В итоге, в настоящее время установлено, что при ОПП в плазме повышается уровень НГАЛ, синтезированного вне почек (s-NGAL). Плазменный НГАЛ поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах, его функция – ограничение повреждений в проксимальных канальцах. НГАЛ мочи (u-NGAL) синтезируется локально, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после ОПП, его функция - стимуляция выживания и пролиферации клеток в этом отделе, который обычно подвергается апоптозу при ОПП [60, 81, 120].

Достаточно много исследований посвящено u-NGAL, который экспрессируется быстро и в больших количествах в канальцах почек при их повреждении [268, 269]. Но также быстро его концентрация в моче и снижается [275]. Кроме того, u-NGAL повышается при многих заболеваниях почек [233]. На наш взгляд, если учесть, что в 60 % случаев на ранних этапах развития ОПП, помощь оказывается пациенту семейными врачами, терапевтами, кардиологами, хирургами в районных больницах (учереждениях II-III уровня), определение u-NGAL, дорогостоящего биомаркера, мало реально для применения в широкой клинической практике. Кроме того, моча у 30% пациентов, обратившихся за медицинской помощью, отсутствует вообще. Появление олигоанурии является несомненным признаком тяжелого поражения почек [36, 153].

Мы встретили ограниченное количество исследований, посвященных изучению s-NGAL в динамике ОПП, хотя считается, что именно s-NGAL наиболее специфичен для острого тубулоинтерстициального повреждения почек. Показательно исследование, в котором уровень s-NGAL и u-NGAL измерялся у пациентов с: ренальной дисфункцией, пролиферативным гломерулонефритом, стероид-резистентным и стероид-чувствительным нефротическим синдромом и тубулярной дисфункцией. При этом уровень u-NGAL был повышен во всех исследуемых группах, а s-NGAL повышался только в группе с ренальной дисфункцией [233]. Практически нет исследований, посвященных изменению s-NGAL в динамике развития ОПП и при реабилитации пациентов, перенесших это заболевание. Поэтому, мы посчитали перспективным изучение s-NGAL у пациентов с ОПП, поступивших в центр с олигоанурией, и далее в стадии восстановления диуреза для оценки тяжести поражения почек и их реабилитации в процессе интенсивной терапии.

1.3. Интенсивная терапия острого повреждения почек. Нефропротекция

Несмотря на совершенствование диализных технологий, появление новых биомаркеров ОПП, раннее начало заместительной почечной терапии, результаты лечения ОПП не улучшаются [62, 135, 178].

Интенсивная терапия ОПП представляет собой комплекс мероприятий, включающий как консервативное лечение, так и диализные методы. Сложность состоит в том, что ОПП развивается в результате разнообразных причин и стандартизировать оказание помощи в полной мере невозможно. Нередко развитие диализозависимой ОПН можно предотвратить, однако в большинстве случаев начальные этапы лечения ОПП осуществляют врачи самых разных специальностей. Очень важно обучить их оценивать факторы риска, распознавать симптомы и признаки ОПП, назначать исследования для уточнения диагноза и срочно консультировать пациентов у врачей, оказывающих специализированную помощь [28, 30, 37, 38]. Многие вопросы интенсивной терапии остаются спорными. Различны подходы к консервативной терапии, началу и проведению заместительной почечной терапии [64, 106, 141, 159, 161]. Существенным моментом является то, что ОПП – это осложнение, которое утяжеляет основное заболевание присоединением еще и неадекватной работы почек, одного из основных органов выведения. Присоединение ОПП к основному заболеванию считается независимым предиктором ухудшения прогноза [71, 88, 235]. Поэтому, первоочередным мероприятием является профилактика развития и прогрессирования ОПН, то есть нефропротекция. Ведущие подходы к нефропротекции разработаны у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): коррекция артериальной гипертензии, контроль анемии препаратами эритропоэтина, контроль протеинурии, контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ограничение белка и соли, уменьшение дозировки или отказ от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), контроль гиперфосфатемии, гиперлипидемии, гиперурикемии и др. [15, 29].

У больных с ОПП стройная система нефропротекции не разработана, есть единичные работы, где нефропротективные мероприятия представлены как использование единичных медикаментов при единичных ситуациях. Многие вопросы остаются спорными, нередко приходится сталкиваться со взаимоисключающими мнениями. Так, например, ряд авторов высказывается против использования допамина в ОИТ с целью профилактики и лечения ОПП [44, 169, 171, 176], другие – оценивают положительно опыт использования этого препарата, особенно при преренальном ОПП, что совпадает и с мнением нашей клиники [183, 226]. В то же время предложено использовать эритропоэтин и железо для коррекции анемии. На наш взгляд для больных с ОПП это не всегда является необходимым, иногда усугубляет артериальную гипертензию и, обладая нефротоксичностью, способствует удлинению стадии олигоанурии и продлению сроков заместительной почечной терапии. По данным KDIGO, (2012) не рекомендуется использовать диуретики для профилактики и лечения ОПП, хотя при кардио-ренальном и гепаторенальном синдроме использование диуретиков как для профилактики, так и для лечения ОПП себя вполне оправдывает, обеспечивая стойкое увеличение скорости и объема диуреза и снижение азотемии. На наш взгляд эти данные экстраполированы с протоколов лечения больных с ХБП и ХПН на больных с острым повреждением почек.

Рекомендуется также применять препараты железа у больных с ОПП, также как при ХПН [44, 171]. Однако, у больных с ОПП, нередко цифры ферритина даже превышают норму в несколько раз, а назначение препаратов железа, которые сами по себе являются нефротоксичными, так как содержат тяжелый металл (Fe -55 D), может оказаться не только бесполезным, но и опасным.

Спорным моментом, который оценивается различными авторами неоднозначно, является необходимость ощелачивания плазмы на ранних этапах рабдомиолиза [98]. E. Homsi et al., (2004) считают, что использование ощелачивающих растворов не дает преимуществ в лечении и профилактике

миоренального синдрома. Al Gunal et al., (2004) показывают, что ранний старт ощелачивания плазмы является профилактическим мероприятием и позволяет избежать развития тяжелого ОПН. В то же время, многие хирургические и травматологические клиники настоятельно рекомендуют лампасные разрезы, фасциотомии, ампутацию конечности с целью профилактики ОПП [25, 30]. Получая больных с тяжелой ОПП после таких операций, мы не могли согласиться с целесообразностью их выполнения. Всем этим пациентам проводилось длительное диализное лечение и интенсивная терапия, были необходимы гемотрансфузии.

В настоящее время, когда развивается рентгенваскулярная хирургия, рентгенконтрастные исследования широко используются в дифференциальной диагностике большого спектра заболеваний. Считается, что рентген контраст-индуцированная нефропатия является третьей из ведущих причин возникновения ОПП в стационаре [97, 221]. Внутрибольничная летальность составляет 7,1 % у пациентов, которым было проведено рентгенконтрастное исследования и 37,5 % у пациентов, которым понадобилось диализное лечение [139, 188]. По рекомендациям KDIGO, (2012) с целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии показано начинать в/в гидратацию хотя бы за 1 ч до введения контраста и продолжать хотя бы 3-6 ч после. Показано также применение перорального ацетилцистеина вместе с в/в инфузией кристаллоидов. Не рекомендовано применение теофиллина или фенолдопама для профилактики контраст-индуцированного ОПП (2С и 1В). Не рекомендовано проведение профилактического интермиттирующего диализа или гемофильтрации для удаления контраста (1С). К сожалению, тактика интенсивной гидратации и пероральный прием препаратов не всегда возможен у пациентов, поступающих в ОИТ ввиду гипергидратации, явлений сердечной недостаточности, гастроэнтеропатии с тошнотой и рвотой. Необходимо адаптировать данные рекомендации к тяжелым пациентам, находящимся в ОИТ.

Заместительная почечная терапия

Основу интенсивной терапии у больных с тяжелой формой ОПН составляют мероприятия, направленные на замещение функции почек по поддержанию баланса жидкости и электролитов, кислотно-щелочного состояния, метаболизма и коррекции эндотоксикоза [49, 56, 137]. Проведение заместительной почечной терапии больным ОПП в связи с выраженными нарушениями гомеостаза и формированием полиорганной недостаточности сопровождается определенными трудностями. Так, Е.А. Стецюк (2001) считает хронический гемодиализ в значительной степени технологией, а острый гемодиализ и лечение ОПП искусством и кооперацией с врачами других специальностей.

Спорными остаются вопросы начала заместительной почечной терапии, выбора интермиттирующих или продленных методов диализного лечения [89, 109, 115]. В мультицентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в клиниках Бельгии, на основании изучения 316 пациентов с ОПП, которым были выполнены продленные (172) или прерывистые методы заместительной почечной терапии (144), было установлено отсутствие преимуществ продленных методов перед прерывистыми. [163]. Летальность в обеих группах была высокой и составила соответственно 62,5 % и 58,1 %. По данным Rabindranath K. et al., (2007) анализ 15 исследований (1550 больных) также не выявил снижения летальности в зависимости от вида заместительной почечной терапии (продленной или прерывистой). Соотношение рисков составило 1,1 (0,92-1,12) при 95 % ДИ. При продленных методах лечения гемодинамика была более стабильна, однако отмечался более высокий риск развития тромбирования диализатора. Риск геморрагических осложнений при постоянной заместительной почечной терапии был также выше по сравнению с интермиттирующим диализом, в связи с необходимостью поддерживать искусственную гипокоагуляцию на протяжении всего сеанса (несколько суток).

Достаточно широко у больных с терминальной стадией ХПН и ОПП применяется также перитонеальный диализ, метод интракорпорального очищения крови, при котором роль полупроницаемой мембраны выполняет брюшина [69, 196]. Методика проведения имеет целый ряд модификаций [247]. Является альтернативным методом диализа, который может быть использован при тяжелых геморрагических и сердечно-сосудистых осложнениях [68, 79, 142, 211].

Однако гемодиализ продолжает оставаться основным методом заместительной почечной терапии у больных с ОПП в большинстве стран мира. В настоящее время, при проведении гемодиализа пациентам в критическом состоянии предпочтение отдается использованию бикарбонатного диализирующего раствора. Ацетатный буфер вызывает гипоксию вследствие вымывания углекислого газа, гипотонию, а при сочетании ОПП с печеночной недостаточностью – ухудшает функцию печени [13, 49]. У пациентов стабильной гемодинамикой возможно применение ацетатного гемодиализа [49].

В отличие от больных с хронической почечной недостаточностью, у больных с ОПП остается открытым вопрос о необходимой дозе диализа [216, 277]. В настоящее время общепринятым критерием диализной дозы является Kt / V, где K – фактический клиренс диализатора по мочевине, t – время гемодиализа, V – объем распределения мочевины, равный примерно 60% сухого веса [49, 147]. Этот коэффициент показывает отношение очищенной от мочевины при проведении гемодиализа плазмы к объему распределения мочевины. Математически Kt / V связан с изменением уровня мочевины в процессе диализа [49, 147]. Существует большое количество формул для ретроспективного определения Kt / V по изменению уровня мочевины гемодиализом [147, 107]. Дозы диализа, рассчитанные с помощью различных формул, могут достоверно отличаться [107]. Когда отношение проведенной ультрафильтрации к весу больного несущественен, этот коэффициент можно рассчитать по формуле Kt / V = 1,18 * -lnR, где R является отношением последиализного уровня мочевины плазмы к додиализному [147]. У больных с

ОПП существует много причин для снижения дозы диализа, связанных с нестабильной гемодинамикой, нарастанием отека-набухания головного мозга, геморрагическими осложнениями, сосудистым доступом и др. [30, 56, 222].

В последние годы появились работы, в которых сравниваются результаты лечения при раннем начале диализного лечения (немедленно, при установлении факта отсутствия мочи в течение суток) и отсроченном, при нарастании гиперазотемии, олигурии более 3-х суток. Так, в рандомизированном мультицентровом исследовании Gaudry S. и соавт., (2016) 620 пациентам отделения интенсивной терапии с тяжелым ОПП (3-я стадия по классификации KDIGO) проводилась ранняя или отсроченная стратегия начала диализной терапии. При ранней стратегии гемодиализ начинался немедленно после рандомизации, при отсроченной – при нарастании гиперазотемии, гипергидратации и гиперкалиемии. В качестве конечных точек, изучалась 60-дневная выживаемость. Оказалось, что смертность достоверно не отличалась в группах с ранним и отсроченным началом гемодиализа. Кроме того, при раннем начале диализного лечения был достоверно ($p < 0,03$) выше процент катетер-ассоциированных осложнений, а стадия восстановления диуреза начиналась раньше в группе с отсроченным началом заместительной почечной терапии ($p < 0,001$). Более того, половине пациентов с ОПП при отсроченной тактике, гемодиализ вообще не потребовался, так как началось восстановление диуреза.

На сегодняшний день, у больных, находящихся в критическом состоянии, проведение заместительной почечной терапии требует дифференцированного подхода. Ни один из существующих методов не является абсолютно безопасным у этой тяжелой категории пациентов и не является приоритетным в снижении летальности при отсутствии интенсивной перидиализной терапии [28]. Кроме того, гемодиализная терапия может вызывать различные осложнения, являясь дополнительной нагрузкой на миокард, сосуды и свертывающую систему крови [222]. Обсуждается также вопрос стоимости и экономической составляющей заместительной почечной терапии [110, 117].

Таким образом, проведенный анализ литературы продемонстрировал актуальность выбранной для изучения проблемы. Высокая летальность у больных с ОПП в ОИТ, сложности диагностики, спорные моменты как консервативного, так и диализного лечения этих пациентов доказали необходимость изучения возможности усовершенствовать диагностику и индивидуализировать интенсивную терапию, чему и будет посвящена данная работа.

ГЛАВА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии и отделения активных методов детоксикации ДОКТМО на протяжении 2004-2014 г.г. Дизайн исследования представлен в таблице 2.1. 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 2.1. **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 сканированияния (допплерография почек и цветовое допплеровское 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).

В ретроспективном исследовании использован архивный материал ДОКТМО: истории болезни 107 пациентов ОИТ с ОПП (форма № 003/10), перенесших различные варианты ОПП, преренальное (60), ренальное (32) и субренальное (15) с 2004 по 2008 год; в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем 48 ± 7,9. Из них 74 – мужчины (69,2 %) и 33 женщины (30,8 %). При поступлении в ОИТ изолированное ОПП составляло до 25 %. Частота выявления основных органных нарушений в процентах представлена на рисунке 2.1. Диализное лечение было проведено 79 пациентам (73,8 %), всего 396 сеансов.

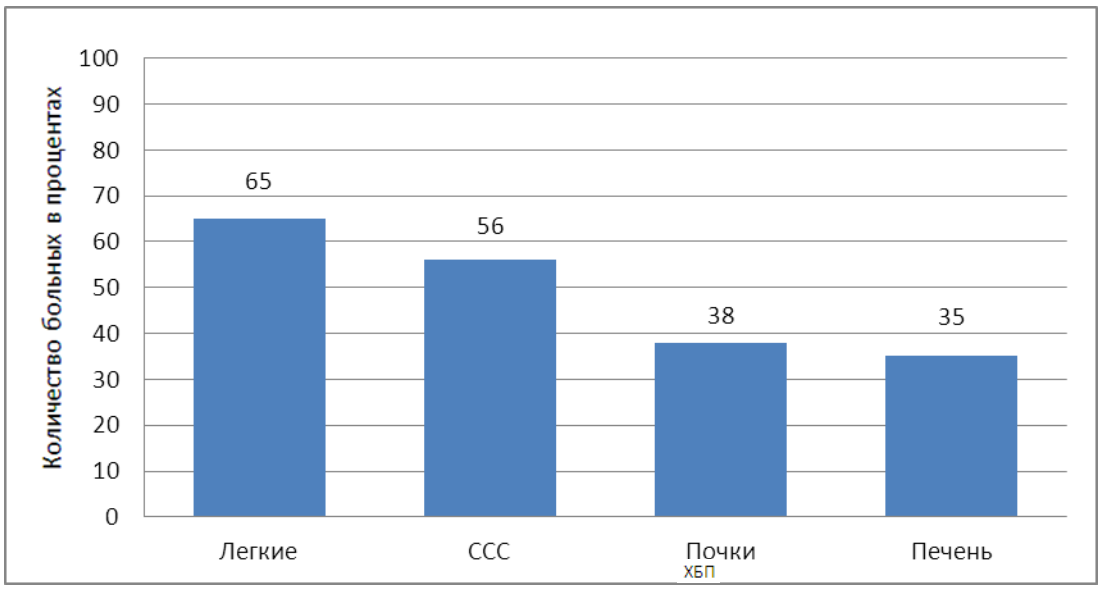


Рисунок 2.1. Частота выявления основных полиорганных нарушений в группе сравнения при поступлении в ОИТ.

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 ± ,2. В основной группе процент изолированного ОПП был значительно ниже и составил всего 5 %. Частота выявления в этой группе органных нарушений в процентах представлена на рисунке 2.2.

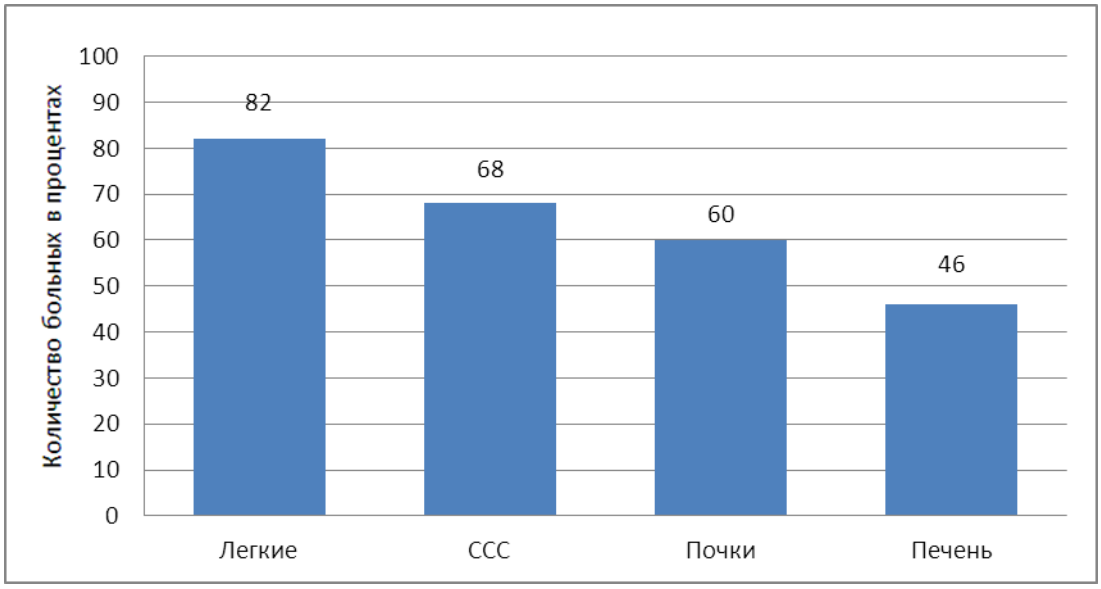


Рисунок 2.2. Частота выявления полиорганных нарушений в основной группе при поступлении в ОИТ.

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 АК-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 (комлексное УЗИ почек с импульсноволновой допплерографией, КТ, МРТ, ЭхоКГ, рентгенваскулярное 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 допплерометрии 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. В комплекс лечения включены современные препараты (ксипамид, торасемид, Сода Буфер, ацетилцистеин, нефротект, октаплекс, эритропоэтин и др.), Обязательным считали проведение проб для подбора доз и оценки эффективности препаратов (например, мочегонных, допамина и других средств, улучшающих почечный кровоток).
4. Проведение индивидуальной заместительной почечной терапии в комбинации с современными (экстракорпоральная антибиотикотерапия, плазмаферез и др.) эфферентными методами.

В ретроспективной группе лечение проводилось без учета особенностей почечного кровотока, данных s-NGAL и индивидуального подхода. Традиционная терапия в группе сравнения выполнялась в соответствии с приказом № 430 МОЗ Украины от 3.07.2006 и включала уточнение диагноза с проведением урографии и назначение гемодиализного лечения при уровне креатинина более 350 мкмоль/л независимо от причины ОПП. В большинстве случаев сроки начала заместительной почечной терапии определялись цифрами мочевины, креатинина или ургентными показаниями к проведению гемодиализа.

Для выявления факторов, наиболее существенно повлиявших на результаты лечения, был проведен многофакторный анализ. Была проведена оценка и сравнение результатов лечения (летальность, 30-дневная выживаемость, длительность стадии олигоанурии,) в ретроспективном и проспективном исследовании.

Идеология работы основана на модульном подходе к сущности процесса ОПП, совершенствовании диагностики и внедрении индивидуальной технологии комплексной интенсивной терапии, включающей заместительную почечную терапию и перидиализное сопровождение.

ОПП – крайне тяжелое осложнение самых различных заболеваний. Нередко сложность оказания адекватной помощи больным с ОПП заключается в позднем установлении непосредственной причины ОПП. Мы предположили, что улучшение ранней диагностики причин, приведших к развитию ОПП, может оптимизировать интенсивную терапию и оказать положительное влияние на исход ОПП. С этой целью было предложено дополнительно изучать и оценивать в динамике состояние почечного кровообращения методом допплерографии, а также уровень НГАЛ в сыворотке крови, как чувствительного биомаркера повреждения почечных канальцев. Учитывая, что прижизненно невозможно точно указать глубину и распространенность повреждения канальцев почек и других структур нефрона, предложили также проводить комплекс интенсивной терапии с нефропротективными мероприятиями на всех стадиях ОПП, с целью предотвращения развития или прогрессирования тяжелого ОПП.

На рисунках 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 представлены морфологические данные пациентов, умерших на 5-10 сутки острого повреждения почек с олигурией на фоне тяжелых полиорганных нарушений, однако в канальцах почек выявлены участки регенерации и восстановления эпителия. Это свидетельствует об обратимости процесса и возможности влияния на улучшение функции почек, независимо от длительности олигурии.

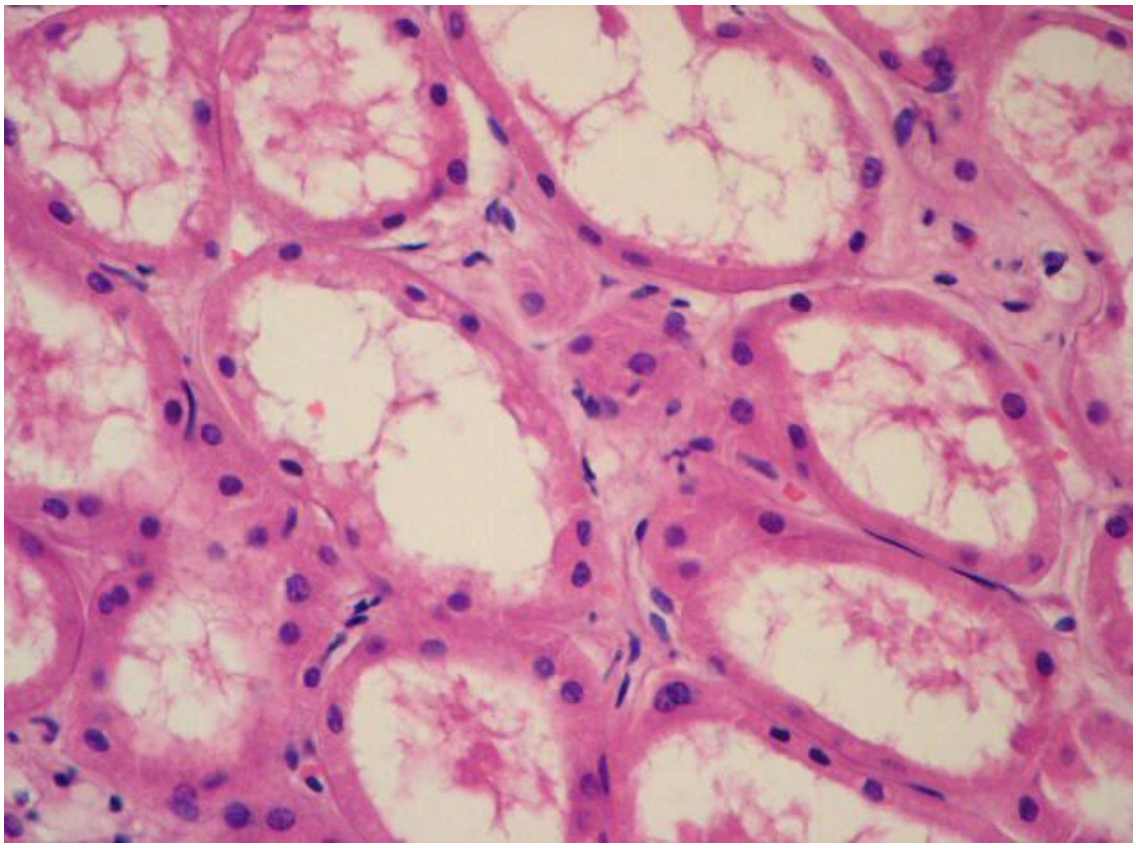


Рисунок 2.3. Очаговая регенерация эпителия канальцев.
Гематоксилин-эозин х400

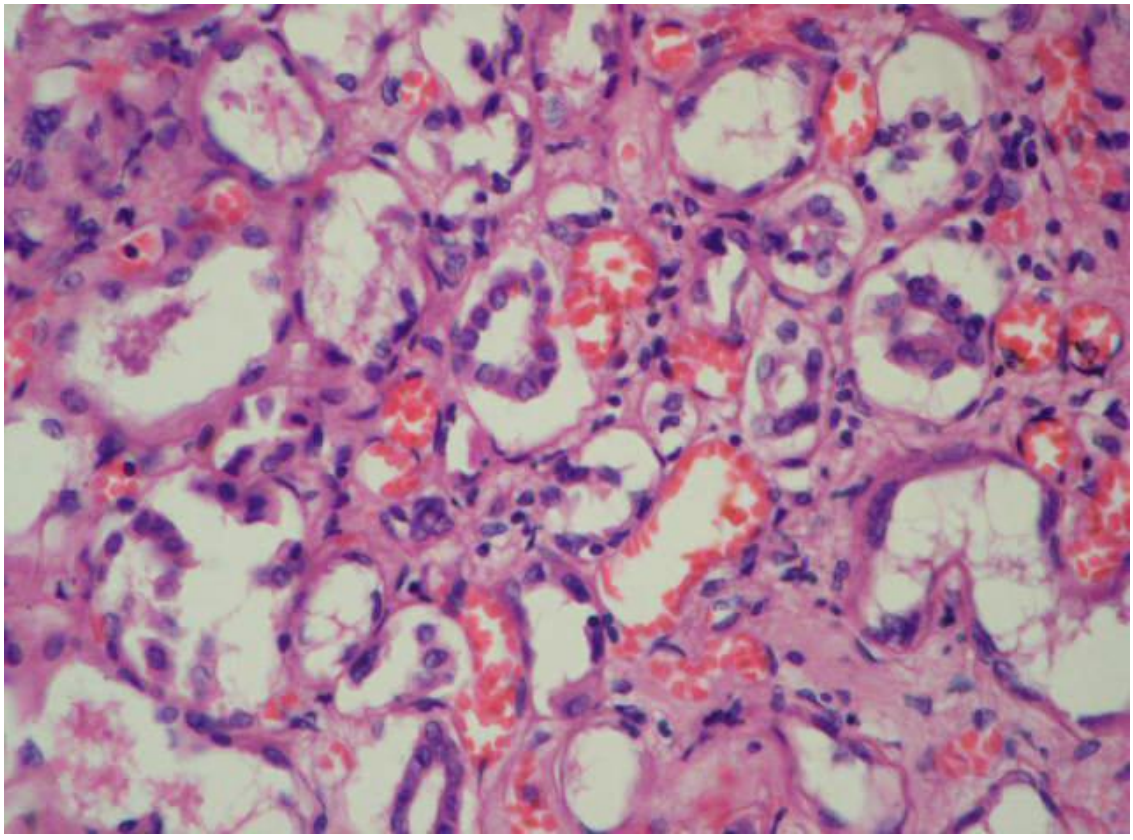


Рисунок 2.4. Участки апоптоза с десквамацией клеток в просвет канальца чередуются с участками регенерации эпителия. Гематоксилин-эозин х400

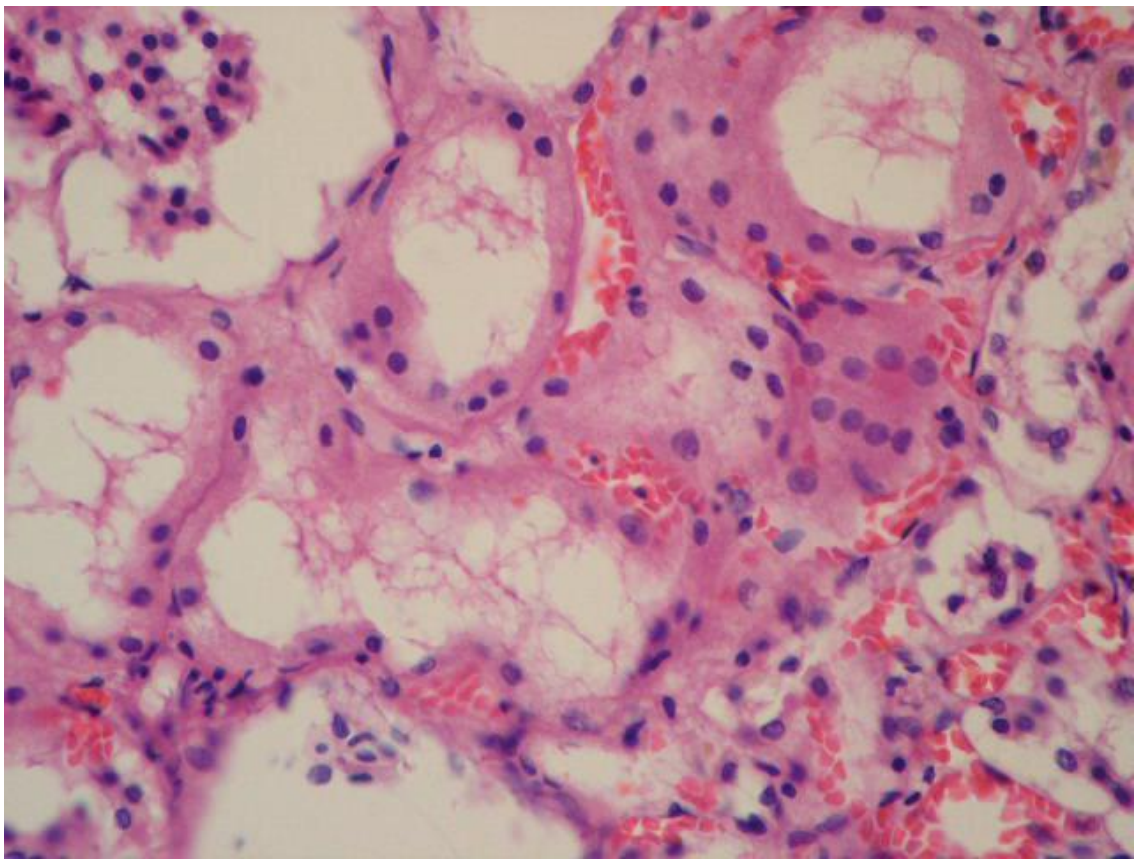


Рисунок 2.5. Участки регенерации эпителия с более крупными клетками и гиперхромными ядрами. Гематоксилин-эозин х400

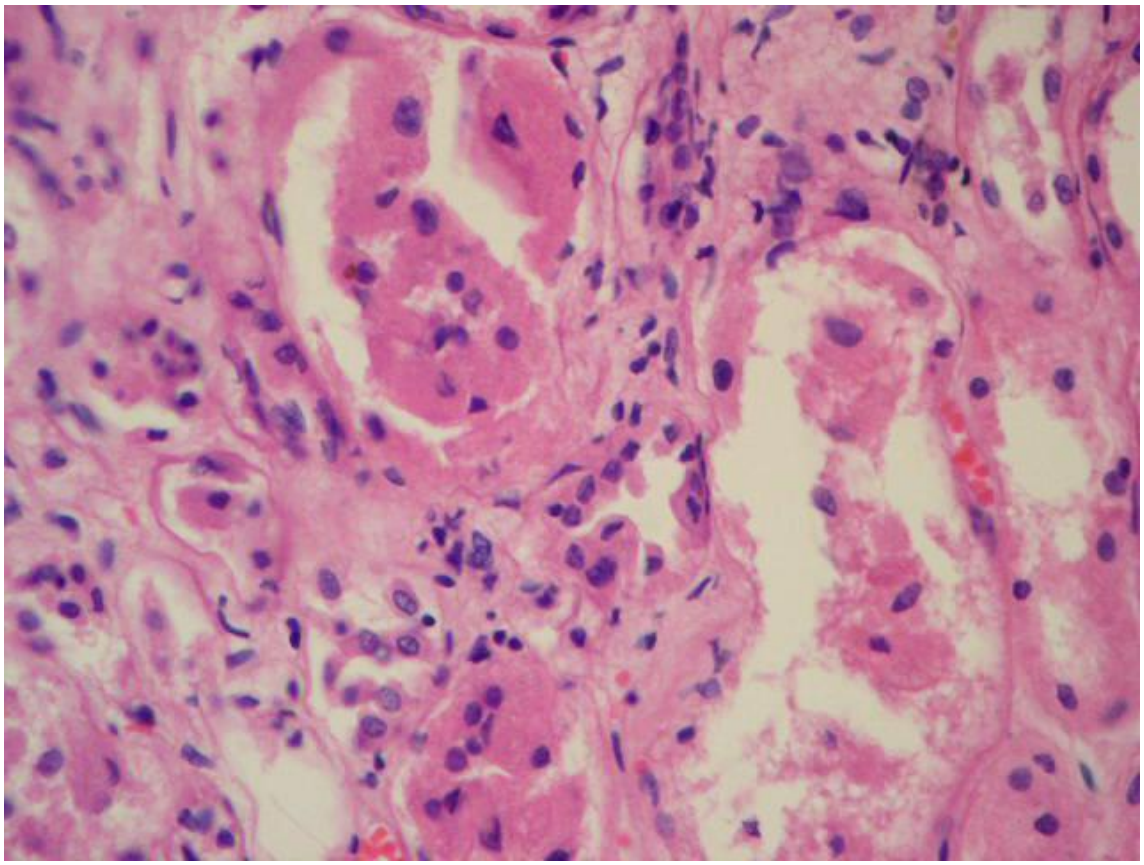


Рисунок 2.6. Регенерация эпителия канальцев. Гематоксилин-эозин х400

Таким образом, гипотезу, которая проверяется, можно сформулировать так: совершенствование и повышение точности диагностики ОПП на основании неинвазивного исследования почечного кровотока методом дуплексного сканированияния (допплерография почек и цветовое допплеровское картирование) и биомаркера повреждения почечных канальцев s-NGAL в комплексе обследования больных с ОПП в ОИТ позволит индивидуализировать интенсивную терапию этих пациентов. Это позволит: в наиболее краткие сроки восстановить функцию почек, предотвратить прогрессирование полиорганных нарушений и снизить летальность.

Оценка эффективности предложенного комплекса диагностика и лечения проводилась на основании: сравнения результатов лечения (летальность, длительность стадии олигоанурии) с данными ретроспективного исследования; проведения многофакторного анализа с целью выявления факторов, улучшающих результаты интенсивной терапии.

2.2. Характеристика основной группы пациентов

Все больные с ОПП в проспективном исследовании были разделены на группы в зависимости от модуля, представляющего собой взаимосвязь этиологии, ведущих патогенетических механизмов, факторов риска. Целесообразность использования такого термина объясняется тем, что выделение групп по этиологическому фактору является достаточно условным, так как в формировании ОПП могло участвовать одновременно несколько этиопатогенетических факторов и не всегда можно было выделить ведущий. В дальнейшем, в описании материала использовали также термин - вариант ОПП: преренальный, ренальный, субренальный. Больных с изолированным ОПП было всего 5 %. У остальных были полиорганные нарушения, с которыми больные уже поступили, либо которые развились в дальнейшем в ОИТ. Тяжесть пациентов оценивали по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score). Тяжесть ОПП по классификации RIFLE. Тяжесть ОПН (F, RIFLE) – по

длительности олигоанурии. Считали необходимым выделить тяжесть именно ОПН, так как все поступившие пациенты имели третью стадию ОПП по RIFLE, AKIN или KDIGO. Однако, в процессе лечения длительность олигоанурии (которая несомненно свидетельствует о тяжести тубулоинтерстициального поражения) составила от 3-х суток до 30 у различных больных. То есть, тяжелое ОПП, по сути, могло проявиться как крайне тяжелой ОПН, так и ОПН средней тяжести. Оценка по шкале SAPS при поступлении представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2. **Оценка тяжести пациентов с ОПП по шкале SAPS**

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ОПП (n=250)
ПОН, органы	0	1,77±0,09*
SAPS, баллы	0,85±0,22	14,68±0,35*

Примечание: * - отличие в сравнении с контрольной группой достоверно ($p<0,01$)

Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от модуля**.** В каждой из этих групп выделены подгруппы больных в зависимости от непосредственной причины, приведшей к развитию данной формы ОПП.

Преренальный модуль ОПП (130):

1. Синдром длительного сдавления (травматический рабдомиолиз) (40);
2. Различные виды шока (79). Из них гиповолемический – 34 (потери воды и электролитов); геморрагический – 24 и токсико-инфекционный шок – 21, в том числе послеоперационное ОПП;
3. Тромбоз почечной артерии единственно функционирующей почки (11).

Ренальный модуль ОПП (81):

1. Отравление ядовитыми веществами (15);
2. Отравление и реакции на лекарственные препараты (42);
3. ОПП на фоне ХПН (24).

Субренальный модуль ОПП (39):

1. Мочекаменная болезнь (18);
2. Повреждение мочеточников и мочевого пузыря: сдавление опухолью, перевязка, травма и т.д. (21).

Преренальное ОПП. В эту группу вошли 130 человек. Ведущим патогенетическим механизмом развития ОПП во всех случаях было нарушение гемоциркуляции с гиповолемией вследствие потери воды и электролитов, геморрагического, токсико-инфекционного шока, перераспределения и депонирования жидкости в результате сердечной или печеночной недостаточности (кардио-ренальный, гепаторенальный синдром) и др. Однако непосредственная причина возникновения ОПП была самой разнообразной.

Считается, что преренальное ОПП, вызванное резким снижением перфузии почек вследствие падения абсолютного или относительно эффективного объема артериальной крови, имеет обратимый характер и не вызывает поражения паренхимы почек. При более продолжительной (тяжелой) гипоперфузии наступившая ишемия приводит к повреждению клеток эпителия канальцев и даже острому кортикальному некрозу. То есть, по причинному фактору ОПП может быть преренальным, но в классификации предполагается, что преренальное ОПП не сопровождается тяжелыми органными нарушениями, носит как бы функциональный характер. В то же время, на практике, при анализе материала мы убедились, что наиболее тяжелые и иногда моментальные изменения (вплоть до симметричного некроза коры почек) происходили именно при ОПП преренального генеза. Например, вследствие токсико-инфекционного шока, геморрагического шока, причем длительность олигурии не всегда линейно зависела от длительности и тяжести гипотонии. На рисунке 2.7 представлены морфологические данные пациентки, умершей на 2-е сутки ОПП преренального генеза (на фоне быстро купированного геморрагического шока), с выраженным острым канальцевым некрозом.

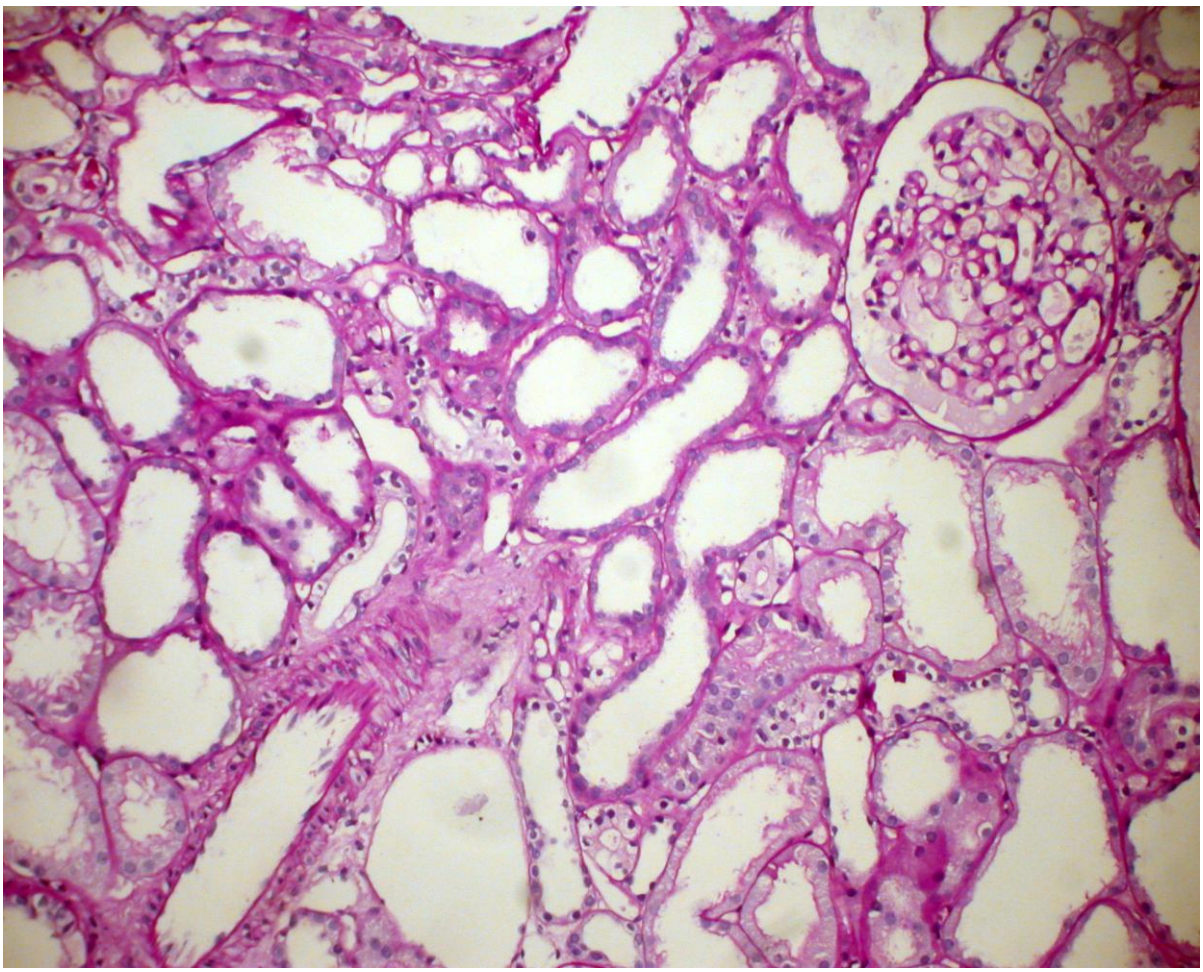


Рисунок 2.7. Острый канальцевый некроз. PAS, х 400

Таким образом, преренальное по этиологическому фактору ОПП может оказаться ренальным по сути, причем с первых же часов его развития. В дальнейшем, при оценке нарушений почечной гемодинамики по данным допплерографии, группа больных с ОПП преренального генеза была разделена нами на 2 подгруппы (истинно преренальную и преренальную по причинному фактору), так как показатели в них достоверно различались.

Клиническая характеристика пациентов с СДС. Достаточно большую группу составили больные с синдромом длительного сдавления (СДС). Включены нами в преренальное ОПП, так как ведущим механизмом формирования повреждения почек является быстрое перемещение жидкой части плазмы в поврежденные сдавлением ткани после декомпрессии, резкое снижение ОЦК и, соответственно, почечного кровотока. Тяжесть ОПП при

этом определяется длительностью и силой сдавления, тяжестью травматического шока. Миоглобинемия и миоглобинурия, всегда сопровождающие эту патологию, дополнительно усугубляют повреждение почечных канальцев. Синдром позиционного сдавления (СПС), как правило, развивается на фоне острого отравления различной этиологии и комы. То есть, имеет место несколько механизмов формирования ОПП, и выделение в группу преренального ОПП является условным.

В эту группу вошли 40 пациентов (все мужчины) в возрасте 36,78 ± 3,12 лет. У 5 пациентов СДС был результатом производственной травмы, у 2-х из них развился синдром включения после ранения бедренной артерии и нижней полой вены. У 27 больных развился СПС на фоне тяжелого алкогольного опьянения и комы, у 6 – вследствие передозировки наркотиков, у 2 – отравления угарным газом. Локализация повреждений при СПС представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. **Локализация повреждения при травматическом рабдомиолизе**

Локализация повреждения при СДС	Количество пациентов
1 нижняя конечность (бедро и голень) и ягодица	14
2 нижние конечности и ягодицы	7
1 верхняя конечность и грудь	10
Верхняя и нижняя конечности (половина тела)	7
2 нижние конечности, ягодицы и грудь до лопаток	2

СДС сочетался с переломами конечностей (3), ребер (2), костей таза (2). Отмечено также поражение крупных сосудов: тромбоз глубоких вен голени (2), тромбоз бедренной артерии (2), тромбоз подкрыльцовой артерии (1), разрыв бедренной артерии (2). Во всех случаях наблюдалось повреждение периферических нервов с нарушением всех видов чувствительности, двигательными расстройствами.

Состояние всех пациентов при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым. 15 больных перенесли травматический шок. Тяжесть больных с СПС усугублялась поздним поступлением в ОИТ, в состоянии отека легких, с тяжелыми проявлениями гиперкалиемии из-за позднего установления диагноза рабдомиолиза. Ошибочно на этапе до поступления в ОИТ были выставлены следующие диагнозы: острое нарушение мозгового кровообращения, синдром Лайелла, геморрагический васкулит, инфекционная желтуха, острый тромбоз, перелом костей и др. Больные первые 3-5 суток находились на лечении в неврологическом, гематологическом, сосудистом, инфекционном, травматологическом, хирургическом отделениях, где назначалось лечение в соответствии с выставленным диагнозом. Нередко, это приводило к дополнительным полиорганным осложнениям, развитию отека легких, прогрессированию гиперкалиемии и больные нуждались в ургентном проведении гемодиализа и оказании реанимационных мероприятий (ИВЛ, симпатомиметическая поддержка, сердечно-легочная реанимация). В травматологическом и хирургическом отделениях выполняли лампасные разрезы, предлагали ампутацию конечностей. В случае выполнения лампасных разрезов пациенты поступали в ДОКТМО с кровотечениями, анемией тяжелой степени, выраженным болевым синдромом, что создавало дополнительные трудности в оказании помощи и проведении гемодиализа. Ощелачивание плазмы на этапе до поступления в ОИТ выполнено лишь у 5 % больных. Трое больных с производственной травмой были доставлены в отделение с места происшествия, двое на 5-6 сутки заболевания с развившимся тяжелым ОПП. Больным, поступившим сразу после получения травмы, несмотря на повреждение нижних конечностей, ягодичной и поясничной областей, удалось предотвратить развитие тяжелой формы ОПП. При раннем поступлении терапия была направлена на адекватное восполнение ОЦК и ощелачивание плазмы растворами, содержащими натрия гидрокарбонат (4,2 % раствор соды-буфер, трисоль). У этих пациентов суточное количество мочи не было ниже 400 мл/сутки. Длительность олигоанурии у них составила 4,5 ± 0,5 суток. В

остальных случаях стадия олигоанурии длилась 20 ± 4,2 суток. У 80 % пациентов были выражены сердечно-сосудистые нарушения, тоны сердца глухие, тахикардия. В дальнейшем нарушения ритма и проводимости могли нарастать, вплоть до атрио-вентрикулярной блокады с периодами Самойлова - Венкебаха или даже полной поперечной блокады. Гемодинамика с тенденцией к гипертензии (САД-116 ± 3,4 мм рт.ст.). У 3-х пациентов в начальном периоде ОПП (R, I) наблюдалась гипотензия. Трое больных поступили в отделение с дыхательной недостаточностью и были переведены на ИВЛ.

В 50 % случаев ОПП сочеталось с печеночной недостаточностью. У всех пациентов была выражена гастроэнтеропатия: тошнота, рвота, вздутие живота, ослабление перистальтики. В 100 % случаев у пациентов этой группы развивалась энцефалопатия в виде заторможенности, сонливости, неадекватного поведения, двигательного возбуждения.

У 15 % пациентов наблюдали миоглобинурический криз, который проявлялся ознобом, дрожью, подъемом температуры тела до фебрильных цифр.

Из особенностей гуморального статуса при поступлении у 75 % больных определялось сгущение крови с повышением уровня Hb до 178 г/л, Ht до 0,69 у.ед., эритроцитов 6,9 ± 0,1 т/л, что было связано с быстрой плазмопотерей в поврежденные участки тела.

Выражено также было повышение трансаминаз в плазме крови, а креатинкиназа достигала 5000 Ед, что было связано с массивной мышечной травмой и интенсивным выходом токсических веществ из поврежденных клеток в плазму. Во всех случаях, несмотря на сгущение крови, была зафиксирована гипопротеинемия (таблица 2.4). Нарушения кислотно-основного состояния проявлялись декомпенсированным ацидозом.

Таблица. 2.4. **Особенности изменения лабораторных показателей у больных с СДС на 2-3 сутки олигоанурии (M±m)**

Показатель	Здоровые доноры N = 20	Больные с СДС N = 40
Гемоглобин, г/л	120-160	159±8,1 p < 0,05
Гематокрит	40-48	0,53±0,06 p < 0,001
Эритроциты, Т/л	3,7-4,7	5,1 ±0,1 p < 0,05
Лейкоциты, Г/л	4 – 9	12,3±2,2 p < 0,001
Мочевина, ммоль/л	2,25-8,25	30,8±0,45 p < 0,001
Креатинин, мкмоль/л	44-97	798±0,32 p < 0,001
Креатинкиназа, Е/л	24,6-189,6	5900±120 p < 0,001
Калий пл., ммоль/л	3,5-5,0	6,6±0,5 p < 0,001
Натрий пл., ммоль/л	135-150	143±6,9 p < 0,001
Хлор пл., ммоль/л	98-107	88,5±2,5 p < 0,05
О.белок, г/л	65-85	58,3± 3,1 p < 0,05
О.билирубин, мкмоль/л	2,8-20,5	68±6,2 p < 0,05
АСТ, Е/л	10,2-51	390±20,2 p < 0,001
АЛТ, Е/л	12-48	280±15,1 p < 0,001

Примечание: p – достоверность изменений в сравнении с контрольной группой

Отмечалась также наиболее выраженная, в сравнении с ОПП другой этиологии, гиперкалиемия, до 7,9 ммоль/л с тяжелыми изменениями на ЭКГ вплоть до “sine waves” (рисунок 2.8).

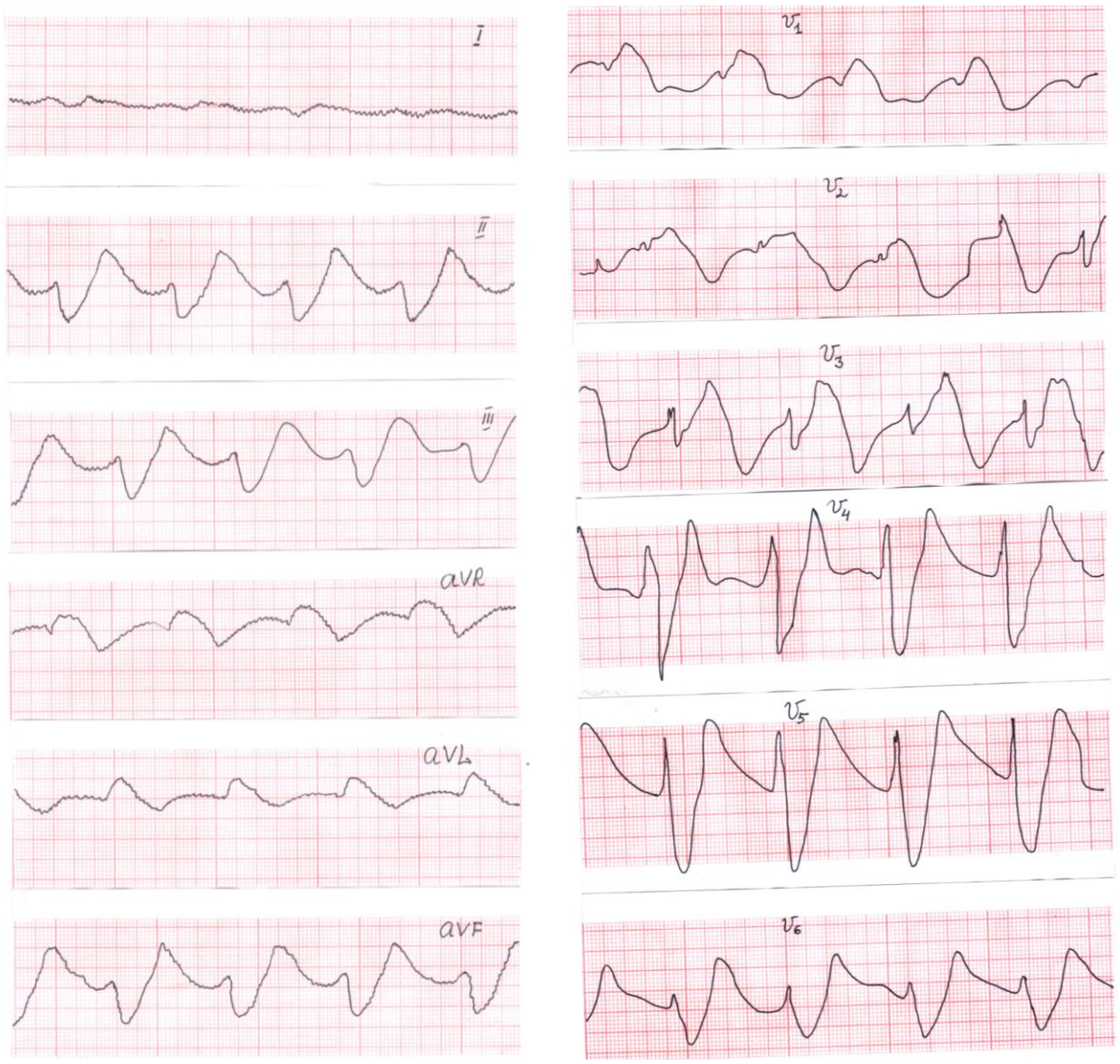


Рисунок 2.8. Больной Х., 23 лет, диагноз: ОПН, гиперкалиемия, “sine waves”

Характерным для травматического рабдомиолиза при поступлении было наличие полиорганных нарушений: выраженные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, тяжелая гастроэнтеропатия, энцефалопатия, поражение мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

В позднем посткомпрессионном периоде были характерны жизнеопасные осложнения в виде повторной гиперкалиемии, когда уже восстановился диурез. Повторное ухудшение состояния в стадии полиурии было связано с быстрым уменьшением в объеме сдавленной части тела и повторным резким выбросом в

кровоток эндотоксинов, в том числе калия. Это сопровождалось полиорганными нарушениями в виде дыхательной недостаточности, альвеолярного отека легких, нестабильной гемодинамики, тяжелых нарушений ритма, энцефалопатии и требовало активных реанимационных мероприятий, интенсивных ежедневных (иногда дважды в сутки) гемодиализов. В основной группе больных с ОПП ни один пациент не умер от этих поздних осложнений

Очень важно было оценивать состояние поврежденных сдавлением частей тела с участием травматологов, сосудистых хирургов на протяжении раннего и позднего посткомпрессионного периода. Одному пациенту после проведения трех сеансов гемодиализа, в связи с ухудшением состояния была проведена реампутация конечности с участками некроза. Удаление источника интоксикации способствовало стабилизации состояния больного, гемодиализное лечение больше не понадобилось. 5 сеансов ультрафиолетового облучения крови и экстракорпоральной антибиотикотерапии с тиментином обеспечили быстрое заживление культи. Пациент был переведен в ожоговый центр и после пластики культи нижней правой конечности выписан по месту жительства. Гемодиализное лечение проводилось на аппаратах АК-90, АК-200 (Gambro), Tina (Baxter), Innova (Gambro). Диализаторы - Alwal GFE, GFS, Polyflux (Gambro), F-5 (Fresenius). При необходимости гемодиализ сочетали с плазмаферезом, экстракорпоральной антибиотикотерапей, ультрафиолетовым облучением крови. Сосудистый доступ обеспечивали формированием артерио-венозного шунта на предплечье или установкой двухходового катетера в крупный сосуд, чаще в подключичную вену. Гипокоагуляцию проводили нефракционированным или низкомолекулярным гепарином (клексан, бемипарин, фраксипарин и др.).

Таким образом, больные с травматическим рабдомиолизом поступали в тяжелом состоянии, с полиорганными нарушениями. Факторами риска в этой группе послужили: позднее установление правильного диагноза, позднее поступление в ОИТ, отсутствие ранней адекватной гемодилюции и ощелачивания, сочетание нескольких повреждающих факторов

(циркуляторных, токсических, травматических), выполнение лампасных разрезов.

Клиническая характеристика пациентов с гиповолемическим, геморрагическим, токсико-инфекционным шоком

Эту группу составили **79** пациентов с ОПП вследствие циркуляторных нарушений: потеря воды и электролитов (34); геморрагический шок (24); токсико-инфекционный шок (21).

Наблюдали **34** больных с ОПП, развившемся вследствие потери воды и электролитов. У 31 из них причиной обезвоживания и дизелектролитемии были рвота и/или понос вследствие сальмонеллеза (4), пищевой токсико-инфекции (7), панкреатита (5), гастроэнтерита на фоне приема грибов (6), рубцового стеноза выхода из желудка (5), кишечных свищей (4).

3 пациента были доставлены с тепловым ударом (интенсивная работа при высокой температуре). В 50 % случаев имело место сочетание фаторов риска развития ОПП. 7 пациентов поступили в ОИТ с амбулаторного приема.

У 80 % пациентов были выявлены признаки сгущения крови: Ht 59 ± 3,1; Нв 168 ± 5,2; Эр. – 5,9 ± 0,3 т/л. Особенностями дизэлектролитемии являлись низкие цифры в плазме крови: натрия – 110 ± 4,2 ммоль/л, хлора – 72 ± 3,1 ммоль/л, калия 2,6 ± 0,3 ммоль/л.

Состояние при поступлении было тяжелым. У 100 % пациентов была выявлена энцефалопатия, которая проявлялась разнонаправленными изменениями, начиная от эйфории и возбуждения и, заканчивая выраженной заторможенностью, неадекватным поведением, судорогами и комой.

Характерным было наличие гастроэнтеропатии: тошноты, рвоты, у 30 % больных – частого жидкого стула.

У 40 % пациентов, несмотря на потери жидкости, на фоне инфузионной терапии и интенсивного питьевого режима (иногда бесконтрольный прием щелочного питья до 2-3 л в сутки), развилась дыхательная недостаточность. Дыхательная недостаточность проявлялась одышкой, «покашливанием»,

невозможностью сделать вдох полной грудью, клиническими и рентгенологическими признаками интерстициального и альвеолярного отека легких. Более чем у 50 % больных ОПП сочеталось с печеночной недостаточностью.

24 пациента перенесли геморрагический шок (в периоперационном периоде – 9, в родах – 5, вследствие тяжелой политравмы – 10).

В ОИТ эти больные поступали на 1-4 сутки после остановки кровотечения. Объем кровопотери во всех случаях превышал 3 л. 5 больным за короткий период (до 2-х суток) перелито более 4 л крови, что обусловило развитие синдрома массивных гемотрансфузий. 1 больной перелита несовместимая по группе системы АВО кровь в послеоперационном периоде.

При поступлении состояние пациентов тяжелое и крайне тяжелое. Выражена бледность кожных покровов, цианоз слизистых оболочек и губ, акроцианоз. У 8 больных тяжесть состояния усугублялась печеночной недостаточностью. У всех пациентов была выражена энцефалопатия: больные заторможены, неадекватны, 3 – поступили в коме. У всех больных при поступлении в ОИТ выражена дыхательная недостаточность: тахипноэ, разноколиберные влажные хрипы в легких, 4 проводилась ИВЛ. У 100 % больных выявлены петехиальные кровоизлияния в кожу, экстравазаты и гематомы в местах инъекций. Для всех больных этой подгруппы была характерна исходная анемия, гипопротеинемия.

У **21** больного ОПП развилось вследствие токсико-инфекционного шока.

Источником его развития явились (деструктивный панкреатит – 7, желче-каменная болезнь – 3, перитонит – 5, политравма – 6). Состояние при поступлении расценивали как тяжелое (15) и крайне тяжелое (6). Вследствие тяжелой дыхательной недостаточности необходимость в проведении ИВЛ возникла у 8 пациентов. У всех пациентов была выражена энцефалопатия, связанная как с явлениями острой церебральной недостаточности на фоне травмы головного мозга (6), так и эндогенной интоксикации (15). У 9 больных ОПП сочеталось с печеночной недостаточностью. Сердечно-сосудистая

недостаточность, которая проявлялась нарушениями ритма и проводимости, нестабильной гемодинамикой с тенденцией к гипотонии, осложняла течение ОПП у всех пациентов этой подгруппы. У 19 пациентов был выражен лейкоцитоз (до 30 Г/л и более), гипертермия, ознобы. Высеянная бактериальная микрофлора была представлена преимущественно: Escherichia coli, Klebsiella pnemonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis. При проведении экстракорпоральной антибиотикотерапии обязательно учитывалась чувствительность высеянной микрофлоры.

Клиническая характеристика пациентов с тромбозом почечной артерии

В группу больных с преренальным ОПП были включены также пациенты с достаточно редкой, сложно и поздно диагностируемой патологией – тромбозом почечной артерии. Наблюдали 11 таких больных. 8 женщин и 3 мужчины. Возраст составил от 58 до 73 лет. 4 больных поступили в ОИТ с амбулаторного приема нефролога, уролога или терапевта. Во всех случаях тромбоз развился на фоне атеросклероза, ишемической болезни сердца, постоянной формы мерцательной аритмии или трепетания предсердий. В анамнезе у всех пациентов – гипертонические кризы, преходящее нарушение мозгового кровообращения, мелкоочаговый инфаркт. Одной из основных жалоб были периодические боли в пояснице, не такие интенсивные, как при почечной колике, но требовавшие длительного приема анальгетиков (в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов). У 1 больной 6 лет назад выполнена левосторонняя нефрэктомия по поводу злокачественной опухоли. Состояние больных при поступлении было расценено как тяжелое. Сроки анурии составили от 3 до 7 суток.

Всем больным до поступления в реанимационный центр выполнялось УЗИ, при этом расширения чашечно-лоханочной системы не выявлено, диагноз тромбоза не заподозрен. Приводим пример описания УЗИ почки больной П., 66 лет, который является характерным для всех пациентов. Правая почка

уменьшена 7,6х3,4 см, контуры волнистые, паренхима истончена до 0,7 см. Кортико-медуллярная дифференциация снижена. Эхогенность паренхимы повышена. Структура синуса диффузно неоднородна за счет линейных и точечных гиперэхогенных включений. Чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка 11,2 х 4,9 см, контуры ровные, паренхима обычной толщины. Эхогенность паренхимы обычная. Площадь почечного синуса обычная. ЧЛС не расширена. Выводы: диффузное поражение правой почки. Мочекислый диатез. Таким образом, УЗИ почек, оказалось неинформативным в плане выявления тромбоза почечной артерии.

Учитывая отсутствие обструкции, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, больные были направлены нефрологом в отделение интенсивной терапии для гемодиализного лечения в связи с длительной, до 7 суток анурией и высокими цифрами мочевины (40 ± 6,2 ммоль/л), креатинина (980 ± 10,3 мкмол/л) и калия плазмы крови (6,7 ± 0,3 ммоль/л) с диагнозом интерстициальный нефрит. После консультации специалиста отделения активных методов детоксикации, рекомендовано УЗИ с допплеровским картированием.

При выполнении УЗИ в режиме допплеровского картирования у той же больной выявлена следующая картина: брюшная аорта визуализируется на всем протяжении, имеет диаметр в интерренальном сегменте 1,64 см. Стенки аорты утолщены до 0,5 см, равномерно повышенной эхогенности. Внутренние контуры неровные, просвет негомогенный, пристеночно определяются гиперэхогенные структуры размером 0,7 см (атеросклеротические бляшки). Определяется кровоток с патологической формой, огибающей допплерограммы, заполнение просвета аорты частичное. Кровоток в артериях левой почки не определяется. Кровоток в правой, сморщенной почке резко обеднен. Выводы: эхопризнаки атеросклероза брюшного отдела аорты, тромбоза левой почечной артерии. Эти данные послужили поводом для немедленной консультации кардиохирурга и рентгенваскулярного вмешательства. Поводом к назначению УЗИ почек в режиме допплеровского

картирования послужил характерный анамнез заболевания с гипертензией, эпизодами нарушения ритма, преходящими нарушениями кровообращения в сердце и головном мозге, а также ноющими болями в поясничной области. У всех больных при этом выявлено отсутствие кровотока в единственно функционирующей почке (сморщивание или отсутствие второй), заподозрен тромбоз основного ствола почечной артерии. Для проведения ренографии и дальнейших манипуляций больные на несколько часов переводились в отделение кардиохирургии ДОКТМО. Катетеризация почечной артерии выполнялась через бедренную артерию, а при хронической инфраренальной окклюзии через периферическую артерию (плечевую в локтевой ямке). Проводилась тромбоаспирация, селективный тромболизис (актилизе 100 мг), баллонная ангиопластика, стентирование почечной артерии. На рисунке 2.9 представлена ренограмма больного с тромбозом правой почечной артерии до и после рентгенваскулярного вмешательства.

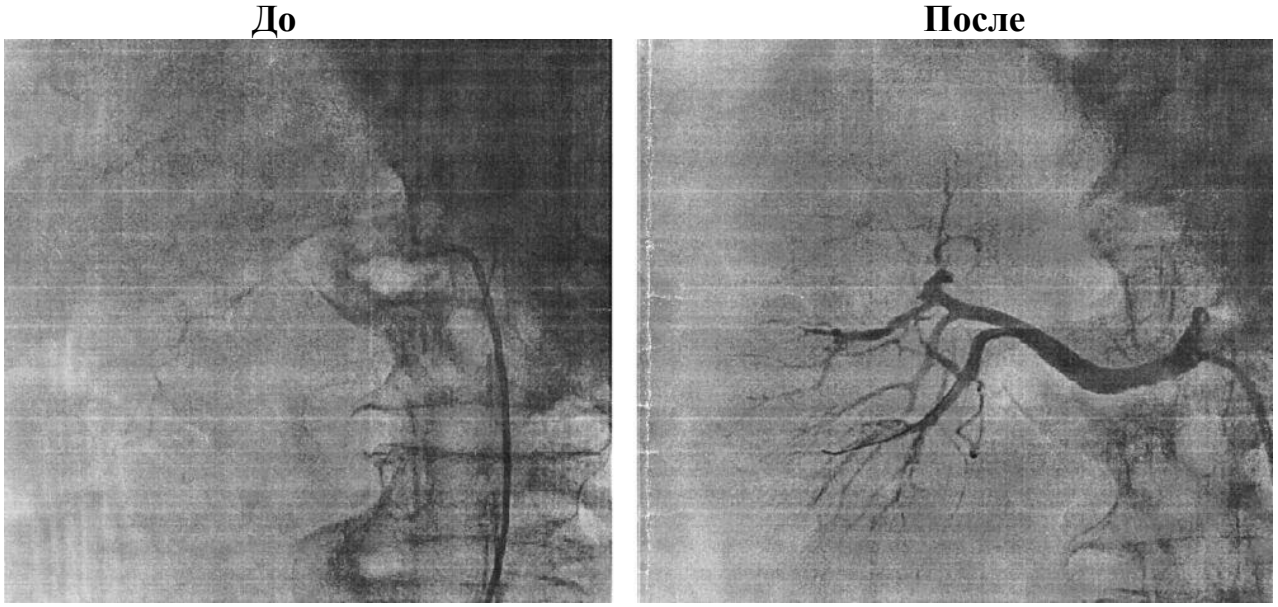


Рисунок 2.9. Восстановление проходимости почечной артерии, больной Р., 64 года

Для устранения повреждающего действия рентгенконтрастных средств на почечную паренхиму использовали ацетилцистеин, который вводили пациентам на протяжении последующих 1-2 суток.

Пациенты были включены в группу преренального ОПП, так как восстановление функции почек было быстрым, сразу после устранения причины, что свидетельствовало об отсутствии тяжелого и распространенного повреждения почечных канальцев и паренхимы. Считается, что преренальное ОПП, вызванное резким снижением перфузии почек вследствие падения абсолютного или относительно эффективного объема артериальной крови, имеет обратимый характер и не вызывает поражения паренхимы почек. При более продолжительной (тяжелой) гипоперфузии наступившая ишемия приводит к повреждению клеток эпителия канальцев и даже острому кортикальному некрозу. То есть, по причинному фактору ОПП может быть преренальным, но в классификации предполагается, что преренальное ОПП не сопровождается тяжелыми органными нарушениями, носит как бы функциональный характер. В то же время, на практике, при анализе материала мы убедились, что наиболее тяжелые и иногда моментальные изменения (вплоть до симметричного некроза коры почек) происходят именно при ОПП преренального генеза. Например, вследствие токсико-инфекционного шока, геморрагического шока. Таким образом, преренальное по этиологическому фактору ОПП может оказаться ренальным по сути, причем с первых же часов его развития. При оценке нарушений почечной гемодинамики по данным допплерографии, группа больных с ОПП преренального генеза была разделена нами на 2 подгруппы, так как показатели в них достоверно различались.

Таким образом, непосредственные причины преренального ОПП были самыми разнообразными, диагностика их в ряде случаев представляла сложности, а лечение требовало индивидуального подхода у каждого конкретного больного.

Ренальное ОПП. В эту группу вошли пациенты с токсической нефропатией (57) и ОПП на фоне ХПН (24). 12 пациентов поступили в ОИТ с амбулаторного приема после осмотра нефролога. 6 из них были с полиорганными нарушениями. Самую большую группу (42) составили

пациенты с токсическим ОПП вследствие приема нефротоксичных лекарственных препаратов. Самой частой причиной развития лекарственной нефропатии был прием нестероидных противовоспалительных средств (16). Одна пациентка в связи с болевым синдромом принимала одновременно 4 нефротоксичных препарата диклофенак, парацетамол, нимесулид и мовалис. Многие пациенты комбинировали 2-3 нестероидных противовоспалительных препарата в связи с выраженными болями в спине, суставах. Второй наиболее частой причиной в этой группе ОПП был прием нефротоксичных антибиотиков (13). У 8 больных ОПП развилось на фоне применения рентгенконтрастных веществ (таблица 2.5).

Таблица 2.5. **Основные препараты, вызвавшие ОПП у больных, поступивших в ОИТ ДОКТМО**

Группа препаратов	Лекарственный препарат
Антибактериальные препараты	Гентамицин 4 Рифампицин 2 Бисептол 2 Ванкомицин 2 Амикацин 3
Рентгенконтрастные вещества	Триомбраст 3 Урографин 3 Ультравист 2
Нестероидные противовоспалительные препараты	Парацетамол 4 Диклофенак 5 Нимесулид 2 Их сочетания 5
Препараты железа	Фенюльс, актиферрин 2
Статины	Зокор 2 Аторис 1

У всех этих пациентов были выявлены факторы риска: хроническое заболевание почек, у некоторых больных с признаками ХПН; диабет; застойная сердечная недостаточность; недавний инфаркт миокарда; возраст старше 75 лет; а также остро возникшие дегидратация, гипотония, гиповолемия, дизэлектролитемия, острые инфекции и обструкция мочевых путей. Факторами

риска явилось также параллельное применение нескольких нефротоксичных препаратов в максимальной дозировке, недавнее применение рентгенконтрастных веществ с высокой осмолярностью в дозе более 100мл.

В эту же группу вошли 7 пациентов (все – мужчины до 40 лет) с нетравматическим рабдомиолизом, вследствие сочетания приема лекарственных препаратов, тяжелой физический нагрузки и гипертермии. 3 пациента принимали статины в связи с гиперлипидемией в дозировке, превышающей терапевтическую, 3 – анаболические стероиды, 1 – амфетамины. Выделение условно, так как нередко имело место сочетание факторов. Состояние пациентов в этой группе при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым. ОПП сочеталось с тяжелой печеночной недостаточностью (таблица 2.6).

Таблица 2.6. **Изменение некоторых показателей у больных с нетравматическим рабдомиолизом**

Показатели	Группа рабдомиолиза n = 7	Контрольная группа n = 15
АСТ, Е/л	1014,3±84	10,2-51
АЛТ, Е/л	1514,3±72	12-48
Креатинкиназа,Е/л	1535,7±88	24,6-189,6
О.Билирубин, мкмоль/л	80±4,6	2,8-20,5
ГГТ,Е/л	324±10,3	9-39
ЩФ,Е/л	199±7,9	44,4-138

4 пациента поступили в ОИТ с миоглобинемическим кризом, который проявлялся выраженными мышечными болями, гипертермией до 40^{o} по Цельсию, ознобом, головокружением, гипотонией до 90/60 мм рт. ст., чувством страха смерти. Была выражена общая слабость, 3 пациента не могли самостоятельно передвигаться и себя обслуживать. Два пациента при

появлении первых симптомов заболевания поступили в неврологические отделения с диагнозом острый полимиелорадикулоневрит.

15 человек были с отравлением нефротоксическими ядовитыми препаратами: суррогаты алкоголя (5), хлорированные углеводороды (4), соли тяжелых металлов (3), прижигающие яды (3). Из них 11 мужчин и 4 женщины в возрасте от 23 до 55 лет. Состояние при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым. Трое больных поступили в отделение в первые сутки с момента отравления, 8 – на 2-3 сутки, 4 пациента на 4-5 сутки олигурии. У всех пациентов была выражена токсическая энцефалопатия. 4 больных находились в коматозном состоянии, у 5 наблюдались клонико-тонические судороги, сопровождавшиеся периодами апноэ. 7 пациентов перенесли экзотоксический шок, у двух гемодинамику поддерживали введением симпатомиметиков. У 8 пациентов был выражен гипертензионный синдром. В 85% случаев наблюдали дыхательную недостаточность. У больных, находящихся в коме, нарушения внешнего дыхания были обусловлены обтурационно-аспирационным синдромом (западение языка, аспирация рвотных масс, гиперсаливация). 4 пациента находились на ИВЛ. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, разнокалиберные влажные хрипы. На рентгенограммах выявлялось, так называемое, «влажное легкое» (усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, диффузное затемнение легочных полей, облаковидные инфильтраты в прикорневых зонах). Такая картина была обусловлена не только гипергидратацией, но и нарушением проницаемости капилляров.

У всех больных при поступлении выявлены полиорганные нарушения: отек легких и явления дыхательной недостаточности (13), печеночная недостаточность (12), гастроэнтеропатия (15), энцефалопатия (15). Трем больным, поступившим в токсикогенной фазе острого отравления, выполнен ранний гемодиализ с целью удаление диализабельного ядовитого вещества.

24 больных поступили с ОПП на фоне ХПН. Из них 13 женщин и 11 мужчин в возрасте от 19 до 69 лет. Как правило, эти пациенты наблюдались

ранее у терапевта или нефролога в связи с гипертензией, анемией, снижением работоспособности, общей слабостью, полиурией, хроническим заболеванием почек (пиелонефрит, гломерулонефрит). 11 из них страдали сахарным диабетом, 4 подагрой.

Однако у 11 пациентов не выявлено предшествующего анамнеза, характерного для больных с ХПН и в то же время была явная причина, свидетельствующая в пользу формирования ОПП. В таких случаях уточнить диагноз могло проведение допплерографического исследования, изучение НГАЛ в динамике.

У 3 больных было установлено воздействие токсических веществ (хлорированные углеводороды, соли тяжелых металлов), у 5 – прием нефротоксичных лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики). 8 пациентов поступили в ОИТ с острой пневмонией, 7 после перенесенной острой вирусной инфекции. У 3-х пациентов впоследствии был выставлен диагноз быстропрогрессирующего здокачественного нефрита. 8 пациентов нуждались в проведении ургентного гемодиализа, так как поступили в ОИТ с альвеолярным отеком легких и гиперкалиемией.

Таким образом, основным этиологическим фактором развития почечной недостаточности в группе ренального ОПП был токсический, обусловленный действием как ядовитых веществ, так и лекарственных препаратов. Основные факторы риска формирования ОПП в этой группе были как острые, так и хронические. Острыми факторами риска явились: инфекция, гипертермия, дегидратация, гипотония. Хроническими – хроническое заболевание почек, диабет, застойная сердечная недостаточность, недавний инфаркт миокарда. Установить наличие хронической почечной недостаточности у больных при поступлении было не всегда возможно. Это было связано с отстутствием у ряда пациентов анамнеза хронического заболевания, а также с выявлением при УЗИ нормальных или даже увеличенных размеров почек. Эти пациенты нуждались в уточнении диагноза с использованием дополнительных исследований.

Субренальное ОПП. В этой группе наблюдали 39 больных в возрасте от 31 до 85 лет, в среднем 63,1 ± 2,2. При этом у 13 пациентов (одна треть) возраст составил от 72 до 85 лет. Из них 17 женщин и 22 мужчины. Причиной обструкции послужили: мочекаменная болезнь (18), сдавление мочевыводящих путей опухолью (13), ретроперитенальный фиброз (4), повреждение мочевого пузыря и мочеточников (4). 22 больных были доставлены после осмотра по линии экстренной медицинской помощи (санитарной авиации). 8 поступили в отделение после осмотра в поликлинике нефролога или уролога. 9 были переведены из отделений урологии и эндоурологии ДОКТМО.

Факторами, способствующими формированию тяжелого повреждения почек в этой группе были: позднее обращение пациентов к врачу и позднее установление точного диагноза после осмотра на догоспитальном, поликлиническом и раннем госпитальном этапах. 8 больных обратились за медицинской помощью при длительных сроках анурии (до 7 суток), когда состояние резко ухудшилось, развилась гипергидратация, гиперкалиемия, явления дыхательной и сердечной недостаточности. У 7 пациентов развился токсико-инфекционный шок в результате присоединения острого гнойного пиелонефрита, апостематозного нефрита, пионефроза. У 5 больных развился терминальный гидронефроз, что потребовало, несмотря на восстановление пассажа мочи, проведения гемодиализного лечения. До поступления в ОИТ 22 пациента этой группы с целью стимуляции диуреза получали водную нагрузку, как инфузионно, так и перорально. 25 больным назначались мочегонные препараты, чаще фуросемид или торасемид. 13 из них в дозах, превышающих суточную норму.

Несмотря на кажущуюся простоту установления диагноза постренального ОПП после выполнения УЗИ, 14 пациентам был выставлен ошибочный диагноз. Расширение чашечно-лоханочной системы было расценено как «хроническое и несущественное». У ряда больных после осмотра терапевта или нефролога был выставлен диагноз интерстициальный нефрит на фоне длительного приема НПВС в связи с болевым синдромом. При этом причина

постоянной боли не была установлена. Также нередко ошибочно выставлялся диагноз преренального ОПП, так как у 85 % больных этой группы наблюдались гипертермия, рвота и понос. Не всегда при УЗИ исследовании было зафиксировано расширение чашечно-лоханочной системы. В дальнейшем КТ – исследование с контрастированием, выполнение допплерографии сосудов почек и исследование s-NGAL позволили уточнить диагноз. При установлении постренального характера ОПП больные были переданы в урологическое отделение для выполнения хирургического вмешательства. Были выполнены: перкутанная нефростомия (13), стентирование (17), оперативное пособие открытым способом (3), удаление лигатур и восстановление проходимости мочеточников (3), пластика мочевого пузыря и мочеточников (2), эпицистостомия (1). У большинства пациентов отмечалось восстановление диуреза и снижение показателей азотемии. У 12 больных развилась полиурия, более 15 л мочи в сутки. У 4 из них наблюдали выраженную энцефалопатию, проявлявшуюся неадекватным поведением, возбуждением, судорожным синдромом, что было связано с быстрым перемещением воды и электролитов.

Из особенностей лабораторных показателей можно отметить высокий лейкоцитоз. 9 пациентов поступили в ОИТ с очень высокими цифрами креатинина в плазме крови (от 2200 до 2500 мкмоль/л).

Таким образом, факторами риска в группе больных с постренальным ОПП послужили возраст пациентов (большинство старше 60 лет), позднее обращение за медицинской помощью, а также ошибочная и поздняя диагностика при обследовании в поликлинике или стационаре. Вследствие несвоевременного установления диагноза, необходимое урологическое вмешательство было выполнено, в ряде случаев, с большой задержкой. Это привело к формированию у некоторых пациентов терминального гидронефроза, уросепсиса, токсико-инфекционного шока.

2.3. Методы исследования пациентов

Разработанная программа обследования пациентов включала такие направления: 1) выявление отклонений основных констант организма с целью оценки функционального состояния почек и других органов; 2) проведение дополнительных исследований: иммуноферментных (НГАЛ) с целью оценки тяжести поражения канальцев; и визуализационных (сонография почек с импульсноволновой допплерографией) с целью оценки почечного кровотока, выявления структурных изменений в почках, уточнения причины и тяжести ОПП.

Стандартные исследования, выполненные больным с ОПП и ПОН. Всем больным определяли в динамике показатели артериального давления (АД), среднего артериального давления (САД), насыщение гемоглобина кислородом перкутанным способом с помощью пульсоксиметра Utas, контролировали уровень центрального венозного давления, темп и объем выделения мочи.

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 ± %) на анализаторе электролитов AVL 9180 (производство Roche Diagnostics), глюкоза – глюкозооксидазным методом (V ± 5%), мочевина и креатинин – кинетическими методами (V ± 5%),

осмолярность – криоскопическим методом (V ± 0,7 %) на осмометре «The advanced 3D3» (производство США). Расчет осмограммы включал клиренс свободной воды (КСВ). Дозу диализа рассчитывали по формуле Kt/V = 1,18*-lnR, где R представляет собой отношение последиализного уровня мочевины плазмы крови к додиализному. Общий развернутый клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов; билирубин – методом Йендрашика; общий белок – биуретовым методом, альбумин – с бромкрезоловым зеленым; глюкозу – глюкозооксидазным методом; мочевину – 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).

Дополнительные методы исследования

Иммуноферментный метод оценки тяжести поражения канальцев почек: определение NGAL в сыворотке крови

С целью оценки тяжести поражения канальцев всем больным при поступлении, в стадии олигурии и в стадии восстановления диуреза определяли дополнительно уровень NGAL.

Одним из решающих факторов в оказании помощи пациентам с ОПП является ранняя диагностика и установление причины ОПП. Наиболее перспективным и революционным в плане раннего выявления ОПП считается NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (25 кД). NGAL (НГАЛ) выявляется как в моче (u-NGAL), так и в плазме крови (s-NGAL). В ряде исследований НГАЛ представлен как «ренальный тропонин», самый ранний маркер острого повреждения. При развитии ОПП НГАЛ повышается в течение 2-х часов, обнаруживается в моче и в плазме у пациентов с ОПП за 24 часа до повышения креатинина. Этот белок с одной стороны отражает тяжесть повреждения почек, с другой – защищает почечные канальцы от дальнейшего поражения. Функция сывороточного липокалина (s-NGAL) при ОПП – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах почек. NGAL «нормализует» поврежденные ткани за счет: участия в процессе апопотоза, повышения выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановления поврежденного эпителия, стимуляции дифференцировки и структурной реорганизации почечных эпителиальных клеток. Впервые был выделен из нейтрофилов человека и описан в 1993 г. Связан с протеолитическим ферментом, называемым желатиназой нейтрофилов. Опыты на животных показали, что NGAL один из самых ранних белков, индуцируемых клетками почечных канальцев при ишемическом или нефротоксическом стрессе. При ОПП НГАЛ из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах почти полностью; его функция – ограничение повреждений в проксимальных канальцах. В моче появляется u-NGAL, который синтезируется локально, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после ОПП, его функция – стимуляция выживания и пролиферации клеток в этом отделе, который обычно подвергается апоптозу при ОПП. Достаточно много исследований посвящено u-NGAL, который экспрессируется быстро и в больших количествах в канальцах почек при их повреждении. Но также быстро его концентрация в моче и снижается. Кроме

того, u-NGAL повышается при многих заболеваниях почек. Меньше исследований посвящено s-NGAL, хотя считается, что именно s-NGAL наиболее специфичен для ОПП. Практически нет исследований, посвященных изменению s-NGAL в динамике развития ОПП и при реабилитации пациентов, перенесших это заболевание. А так как в наш центр больные поступают с уже развившейся олигоанурией и повышенными цифрами креатинина и мочевины в плазме крови (стадия F ОПП по классификации RIFLE), мы посчитали важным изучить возможность использования s-NGAL для оценки тяжести поражения почек и их реабилитации в процессе интенсивной терапии.

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”. При сравнении выборок достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

Для сравнения показательности параллельно был исследован другой провоспалительный цитокин ФНО альфа.

Метод ультразвукового допплеровского сканирования сосудов почек

Дополнительно к стандартному УЗИ всем больным было проведено допплеровское сканирование сосудов обеих почек (цветовое допплеровское картирование и импульсноволновая допплерография) на аппарате экспертного класса HDI-5000 (Philips, Голландия) в динамике. Проводилась также допплерография брюшного отдела аорты (БОА). Допплерографическое исследование проводили с использованием режимов импульсноволновой допплерографии, цветового и энергетического картирования. В режиме цветового допплеровского картирования и энергетической допплерографии уточняли положение сосудов. В режиме импульсноволновой допплерографии проводили качественный и количественный анализы кривой скоростей кровотока. Первым этапом исследования являлся процесс получения

изображения почечных артерий и вен. В режиме цветового картирования уточнялось положение сосудов, а также их ход и характер ветвления. Изучались анатомические особенности сосудов для исключения деформаций. Визуализировались устья (в месте отхождения от БОА), основные стволы левой и правой почечной артерий, сегментарные сосуды и артерии паренхимы. Параллельно артериям выявлялись более широкие почечные вены. Вторым этапом допплеровского исследования являлось определение спектра скоростей в импульсном режиме. В норме, в соответствии с особенностями функции, почки являются низкорезистентным органом. Это проявляется характерной допплерографической кривой с относительно высокой диастолической составляющей и отсутствием реверсивного кровотока на протяжении всего сердечного цикла. Для оценки почечной гемодинамики производили оценку максимальной систолической скорости артериального потока и конечной диастолической скорости. Скорость кровотока измерялась в см/с. Рассчитывали индекс резистентности, который определяется как отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости. Индекс отражает состояние микроциркуляторного русла почки (тонус, эластичность стенки артериол и капилляров, способность реагировать на приток и отток крови). Пульсационный индекс определялся как отношение разности максимальной и минимальной скорости кровотока к средней скорости в течение сердечного цикла. Систоло-диастолическое отношение – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости. Ренально-аортальный индекс определяли как отношение максимальной скорости кровотока в почечной артерии к максимальной скорости в аорте. Использование этого индекса обусловлено тем, что максимальная скорость в почечной артерии зависит не только от диаметра почечного сосуда, но и от сердечного выброса, ОЦК и скорости кровотока в аорте. В автоматическом режиме в сосудах определяли пиковую систолическую (Vps), конечную диастолическую (Ved) скорость кровотока и индекс резистентности (RI) на уровне основной почечной

артерии и ее сегментов (сегментарных, междолевых и дуговых сосудов). Каждому больному было проведено минимум 2 комплексных ультразвуковых исследования в стадии олигоанурии и восстановления диуреза (в фазе полиурии). Обследование проводили натощак, принимали меры по уменьшению пневматизации кишечника (мотилиум, эспумизан, мезим). В ходе исследования пациенты задерживали дыхание. Навыки быстрой работы с прибором специалистов Донецкого диагностического центра позволили, несмотря на тяжесть пациентов, выполнить исследование практически в 100% случаев.

На рисунках 2.10, 2.11, 2.12 можно видеть разные формы огибающей кривой допплерограммы, а также убедительно показано, что индекс резистентности очень варьирует в зависимости соотношения от абсолютных значений максимальной систолической и диастолической скоростей кровотока.

Рисунок 2.10. УЗИ почек с допплерографией больной К. Ренальный вариант ОПП токсического генеза

На рисунках 2.4. и 2.5. максимальная систолическая скорость имеет практически одинаковое значение 30,5 см/сек и 32,3 см/сек. Однако формы огибающей кривой отличаются визуально. Существенно различаются также

показатели конечной диастолической скорости 1,8 см/сек и 8,5 см/сек. И это различие приводит уже к принципиальной разнице в показателях индекса резистентности, по которому можно судить о тяжести ОПП. Так, на рисунке 2.10 RI = 0,94, что свидетельствует в пользу крайне тяжелого ОПП, на рисунке 2.11 RI = 0,74, что характерно для менее тяжелых изменений в почках или является признаком формирования ХПН. Существенно различаются также систоло-диастолические отношения. S/D на рисунках 2.10 и 2.11 составляют соответственно 16,9 (очень высокое) и 3,8 (близкое к нормальным значениям).

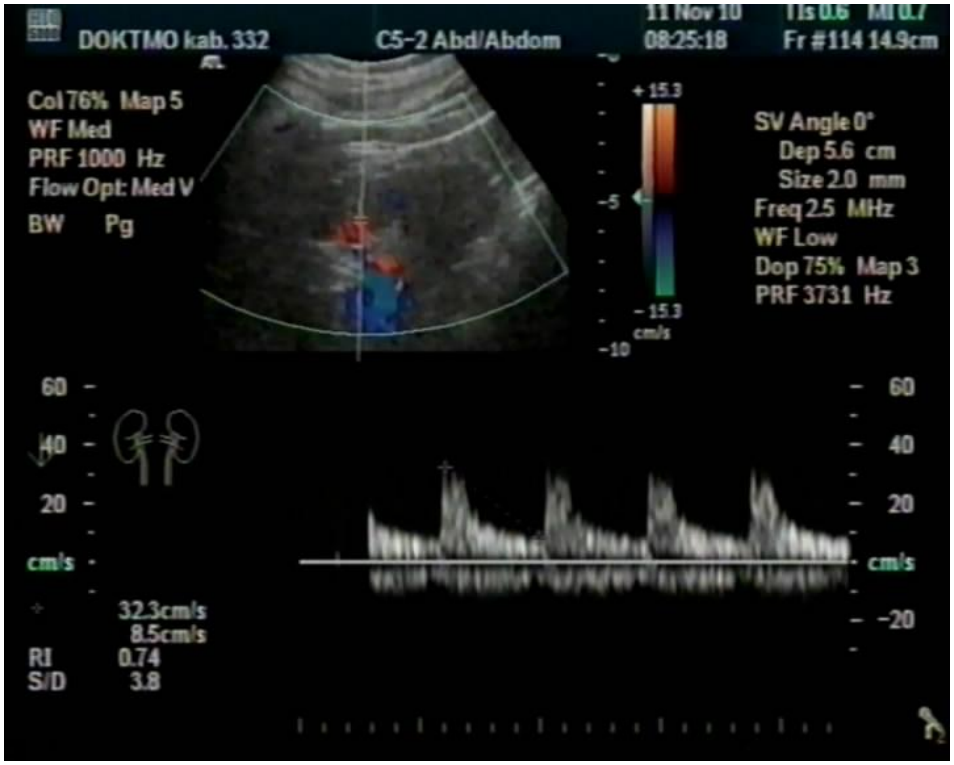


Рисунок 2.11. Допплерографическая кривая почечного кровотока больной К. ОПП на фоне ХПН

Можно было также видеть реверсивный кровоток, что является крайне неблагоприятным симптомом; и отсутствие диастолической составляющей кровотока (рисунок 2.12).

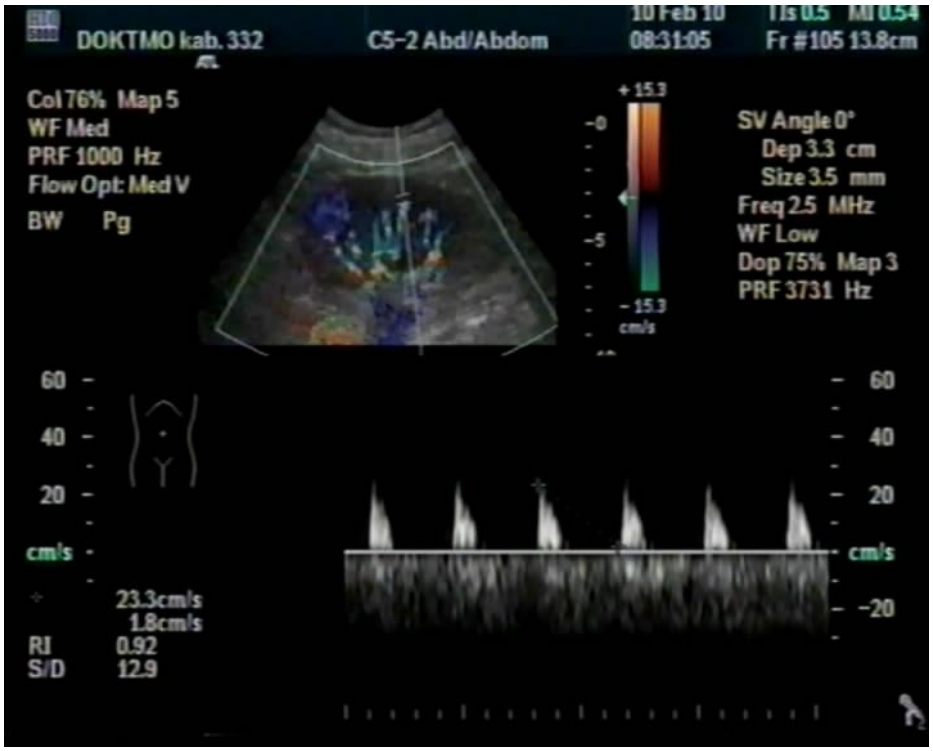


Рисунок 2.12. УЗИ почек с допплерографией. Отсутствие диастолической составляющей кровотока

После уточнения причины и характера почечной недостаточности назначали ренопротективную терапию (улучшение почечного кровотока, стимуляцию диуреза, улучшение проходимости канальцев, восстановление пассажа мочи и др.).

Методы математического анализа и статистической обработки

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 статистически значимыми считали отличия 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.

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.

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), Statistica Neural Networks v.4.0 B (StatSoft Inc., 1996–1999).

ГЛАВА 3
ДОППЛЕРОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПП И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией

Развитие вазоконстрикции артериол почки и снижение почечного кровотока – основной механизм формирования ОПП. Нами был проведен сравнительный анализ изменений кровообращения в почках при различных вариантах ОПП в стадии олигоанурии, а также в стадии восстановления диуреза (фазе полиурии). Обследовано 187 больных с ОПП различного происхождения. Из них 76 женщин и 111 мужчин. Возраст составил от 18 до 85 лет.

Комплексное УЗИ с цветовым допплеровским картированием проведено у 91 больного с преренальным ОПП, 67 больных с ренальным ОПП и 29 пациентов с субренальным ОПП. Группы больных с различным генезом ОПП были сопоставимы по возрасту и степени тяжести почечного повреждения.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, в анамнезе которых не было указаний на почечную патологию, а клинико-лабораторные показатели и ультразвуковая картина почек соответствовала норме. Возраст обследуемых в контрольной группе составил от 18 до 70 лет (средний возраст 37,7 ± 2,2 года).

При визуальной оценке почечного кровотока по данным цветового допплеровского картирования и импульсноволновой допплерографии (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.

3.2. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией при поступлении в стадии олигоанурии

В стадии олигоанурии у пациентов всех трех групп были выявлены нарушения показателей почечной гемодинамики, которые достоверно ($p<0,001$) отличались от данных в контрольной группе. Скорость кровотока в основных стволах почечных артерий в стадии олигоанурии была значительно ниже соответствующих показателей в группе контроля. Это касалось как пиковой (максимальной) систолической (Vps), так и конечной диастолической (Ved) скоростей кровотока на уровне основной почечной артерии и ее сегментов (дуговых, междолевых и сегментарных сосудов). Причиной этому служило повышение общего периферического сопротивления кровотоку и его составляющей – периферического сопротивления почечных артерий и артериол. Кроме того, существенным моментом было снижение сердечного выброса в связи с поражением (отеком, дистрофическими изменениями) миокарда и его систолической и диастолической дисфункцией. 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 (рисунок 3.1). 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 ОПН. 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.

Рисунок 3.1. Корреляционная связь индекса резистентности с длительностью стадии олигоанурии (в сутках)

Снижение скоростей почечного кровотока и повышение индекса резистентности было характерным для всех пациентов с ОПП в стадии олигоанурии. Это соответствовало данным о том, что внутрипочечная вазоконстрикция является одним из основных механизмов формирования ОПП. Спазм артериол коркового слоя почки вызывает рост периферического сосудистого сопротивления и снижает кровоснабжение паренхимы. Выраженная гипоперфузия ведет к повреждению, в первую очередь, клеток проксимального отдела канальцев. Канальцевый некроз способствует истечению ультрафильтрата в интерстиций почек. Интерстициальный отек, в

свою очередь, сдавливает сосуды, ухудшает кровообращение и усугубляет нарушение основных процессов, обеспечивающих многочисленные функции почек. Однако, изучаемые показатели достоверно (p < 0,001) отличались при различных вариантах ОПП (таблица 3.1).

Таблица 3.1. **Сравнительный анализ результатов ультразвуковой допплерометрии в основном стволе почечной артерии у пациентов с ОПП (M±m)**

Показатели артериального кровотока	Преренальная		Ренальная		Субренальная		Контрольная группа n = 26
	Стадия олигоанурии n = 80	Стадия полиурии n = 71	Стадия олигоанурии n = 67	Стадия полиурии n = 61	Стадия олигоанурии n = 29	Стадия полиурии n = 27	
Vps, см/сек	59,6± 0,2	69,15± 0,14	42,4± 0,15	56± 0,1	64,01± 0,25	69,35± 0,15	73±4,2
Ved, см/сек	14,9± 1,12	24,3± 0,25	6,04± 0,03	17,5± 0,2	20,3 ± 0,3	24,5± 0,25	26±3,8
RI, отн. ед.	0,75± 0,05	0,65± 0,015	0,85± 0,01	0,69± 0,13	0,69± 0,02	0,64± 0,01	0,62±0,05
S/D, отн.ед.	4,2± 0,02	2,85± 0,04	8,96 ± 0,27	3,22± 0,02	3,12± 0,08	2,8± 0,14	2,8±0,2

Примечание: (p<0,05) при межгрупповом сравнении

Наиболее выраженное снижение скорости кровотока в почках наблюдалось при ренальном ОПП. В основном стволе почечной артерии Vps, при этом составило 42,4 ± 0,15 см/сек; Ved – 6,04 ± 0,03см/сек; S/D – 8,96 ± 0,27; RI был повышен до 0,85 ± 0,01 и оказался самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПП. Обращают также внимание самые высокие цифры систоло-диастолического соотношения, что подтверждает факт того, что при этом варианте ОПП 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 ОПП. По данным УЗИ толщина паренхимы почек в этой группе достигала 3,4 см и составила в среднем более 2,5 см.

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

При субренальном ОПП пиковая систолическая скорость была снижена до 64,01 ± 0,25 см/сек, конечная диастолическая скорость составила 20,3 ± 0,3 см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило 3,12 ± 0,08, индекс резистентности был повышен до 0,69±0,02. Изменения показателей артериального кровотока в почке в зависимости от варианта ОПП в стадии олигоанурии представлены на рисунках 3.2; 3.3. Представленные рисунки наглядно демонстрируют, что различия по показателям допплерометрии при различных вариантах ОПП были достоверны.

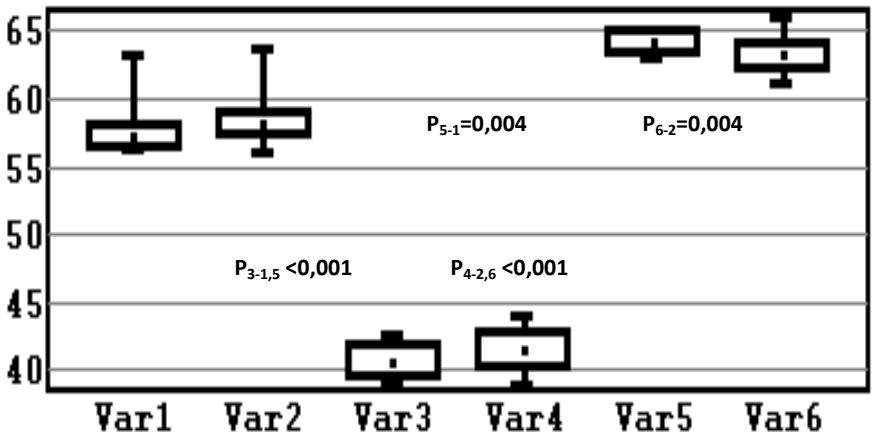


Рисунок 3.2. Сравнительная характеристика Vps в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1, 3, 5- правая почка; Var 2, 4, 6- левая почка. Различие Vps в правой и левой почке $P_{1\text{-}2,\ 3\text{-}4,\ 5\text{-}6} \geq 0{,}05$

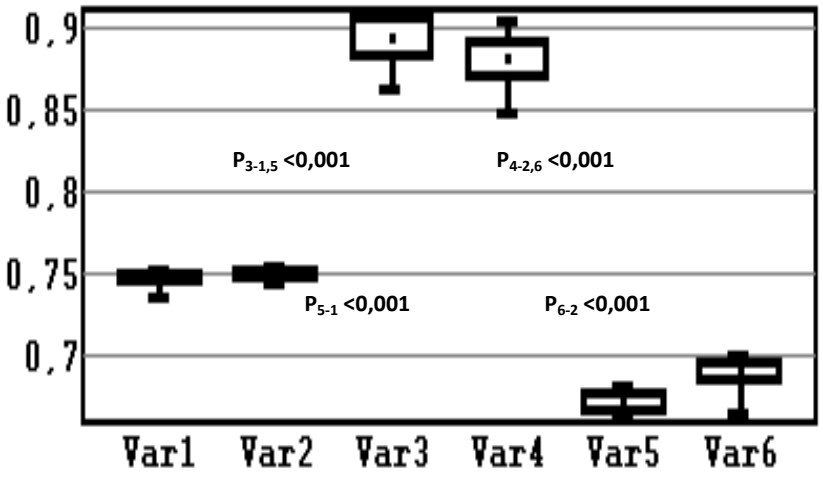


Рисунок 3.3. Сравнительная характеристика RI в основном стволе почечной артерии при преренальной(1,2),ренальной (3,4)и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии . Var 1,3,5- правая почка; Var 2,4,6- левая почка. Различие Vps в правой и левой почке $P_{1\text{-}2,\ 3\text{-}4,\ 5\text{-}6} \geq 0{,}05$

Следует уточнить, что изменения кровотока по данным допплерометрии были идентичны в обеих почках. На представленных рисунках продемонстрировано, что разница в показателях линейных скоростей и индексов резистентности в артериях правой и левой почек была недостоверна ($p \geq 0{,}05$). Однако, у некоторых больных, в случае подкапсульных гематом, ушиба или разрыва почки, у пациентов с миоренальным синдромом, при ОПП субренального генеза выявлялись достоверные различия между правой и левой почкой (таблица 3.2).

Таблица 3.2. **Динамика изменения показателей кровотока в основной почечной артерии правой и левой почек при поступлении и в стадии восстановления диуреза у больного А., 20 лет**

Параметры	Стадия олигоанурии		Стадия восстановления диуреза		N
	ПП	ЛП	ПП	ЛП	
Vps, см/сек	77,6	97,3	80,1	80,5	73±4,2
Ved, см/сек	11,1	20,2	26,5	26,8	26±3,8
RI	0,86	0,79	0,67	0,67	0,62±0,05

Приведены данные пациента А., 20 лет с диагнозом рабдомиолиз травматического генеза (тяжелая физическая нагрузка в условиях гипертермии). Миоглобинурический криз. ОПП. В стадии восстановления диуреза разница между показателями артериального кровотока в правой и левой почке недостоверна ($p \geq 0,05$).

При дальнейшем анализе данных допплерометрии в стадии олигоанурии вывлено, что группы больных с преренальным и ренальным ОПП были неоднородны. И данные гемодинамики колебались в них существенно. Так, min значение пульсовой скорости в группе преренального ОПП составило 47,19 см/сек, а max – 70,9 см/сек. Соответственно min индекс резистентности был – 0,63, а max – 0,86 (рисунок 3.4; 3.5).

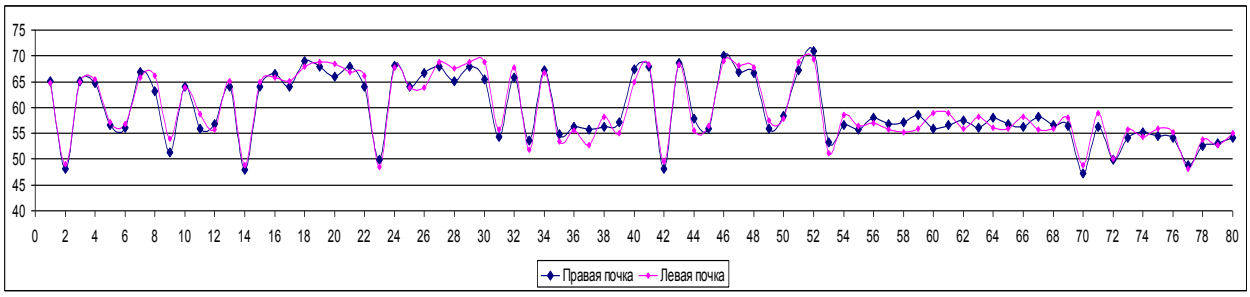


Рисунок 3.4. Колебания показателей Vps в группе преренального ОПП

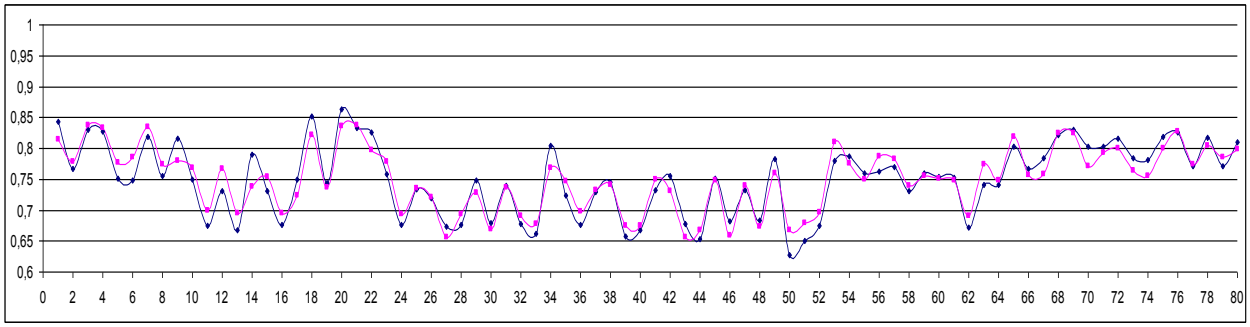


Рисунок 3.5. Разброс показателей RI в группе преренального ОПП

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 ± 5,0 см/сек, диастолическая – 18,9 ± 1,2 см/сек, а индекс резистентности – 0,715 ± 0,01. В то время как у большинства пациентов зафиксированы низкие скорости кровотока, в среднем 54,8 ± 6 см/сек – пульсовая скорость, конечная диастолическая – 13,38 ± 4,2 см/сек, а индексы резистентности составили 0,75 ± 0,05. 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 преренальная, несопровождающаяся 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 (рисунок 3.6; 3,7).

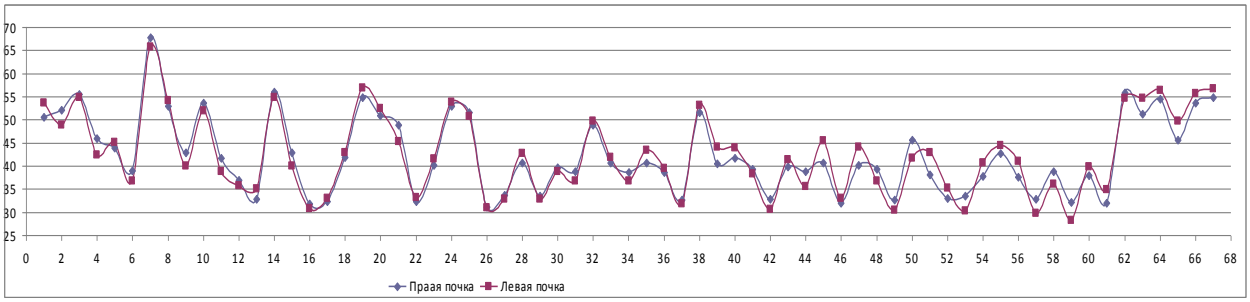


Рисунок 3.6. Колебания показателей Vps в группе ренального ОПП

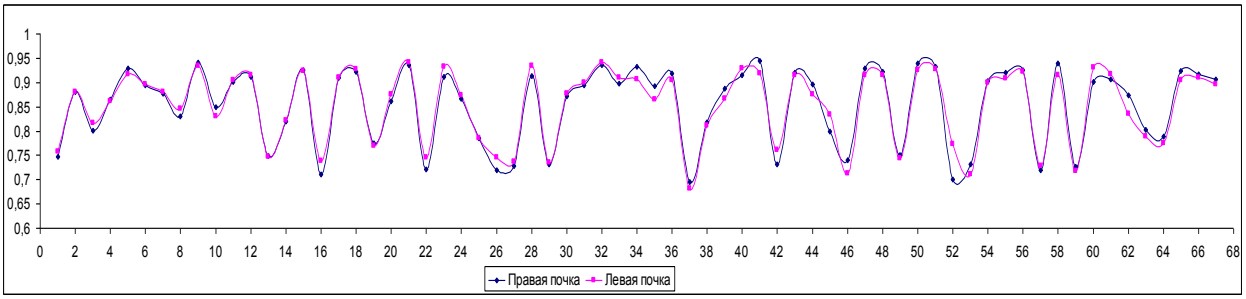


Рисунок 3.7. Колебания показателей RI в группе ренального ОПП

У 17 пациентов этой группы выявлены очень низкие систолические скорости кровотока 34,4 ± 0,5 см/сек, диастолическая скорость составила – 8,7 ± 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 ± 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. У другой подгруппы ренального ОПП систолическая скорость составила 46,5 ± 8,0 см/сек, диастолическая скорость кровотока была очень низкой, в среднем 5,3 ± 4,7 см/сек. Индекс резистентности был достоверно ($p < 0,001$) повышен в сравнении как с данными в контрольной группе, так и с показателями при других вариантах ОПП, достигая 0,94 и составил в среднем 0,89 ± 0,04.

3.3. Оценка состояния гемодинамики почек по данным комплексного УЗИ с допплерографией в стадии восстановления диуреза

Оценка почечного кровотока при восстановлении диуреза и в фазе полиурии показала, что при всех вариантах ОПП показатели внутрипочечной гемодинамики восстанавливались и стремились к уровням контрольной группы. Отличия были достоверны ($p < 0,001$) в сравнении с данными в стадии олигоанурии (таблица 3.1). Так, в группе пациентов с преренальным ОПП максимальная систолическая скорость выросла до 69,15 ± 0,14 см/сек, конечная диастолическая достигла 24,3 ± 0,25 см/сек, индекс резистентности почечных артерий составил 0,65 ± 0,015, а систоло-диастолическое соотношение – 2,83 ± 0,04 (рисунок 3.8; 3.9; 3.10; 3.11).

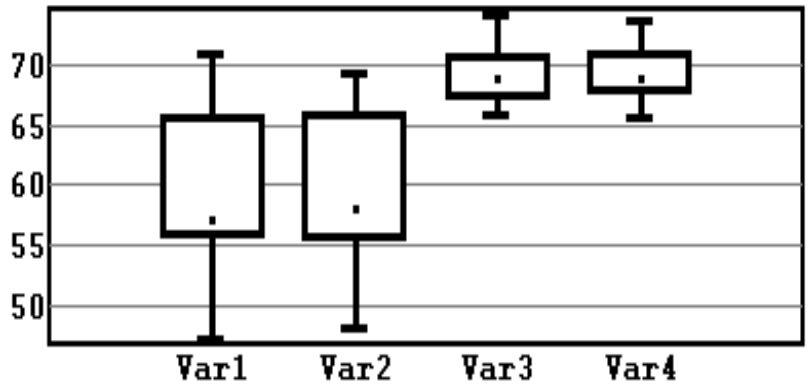


Рисунок 3.8. Максимальная систолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе преренального ОПП, Vps олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

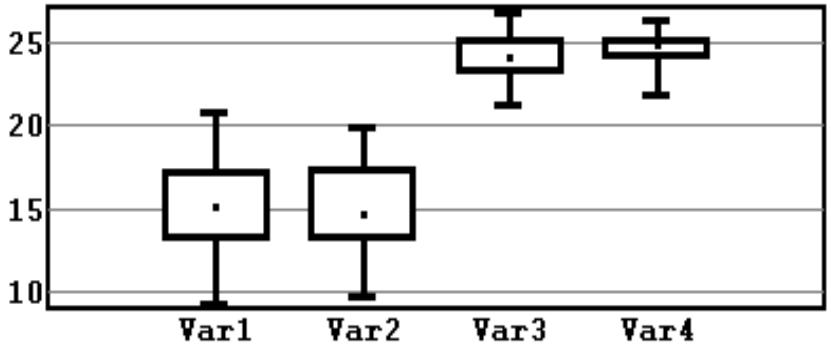


Рисунок 3.9. Конечная диастолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе преренального ОПП, Ved олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

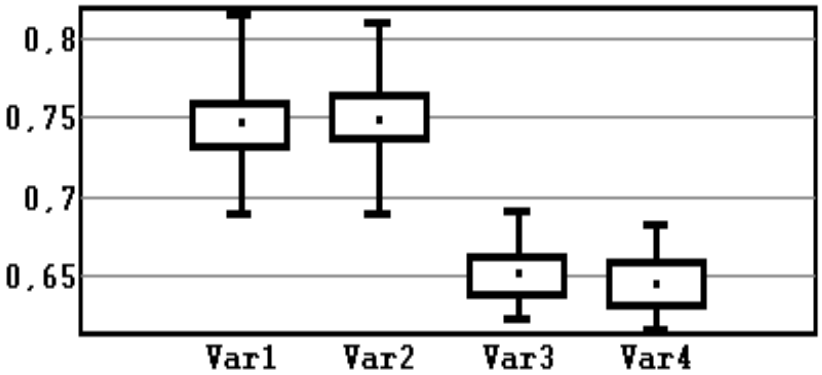


Рисунок 3.10. Индекс резистентности при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе преренального ОПП, RI олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

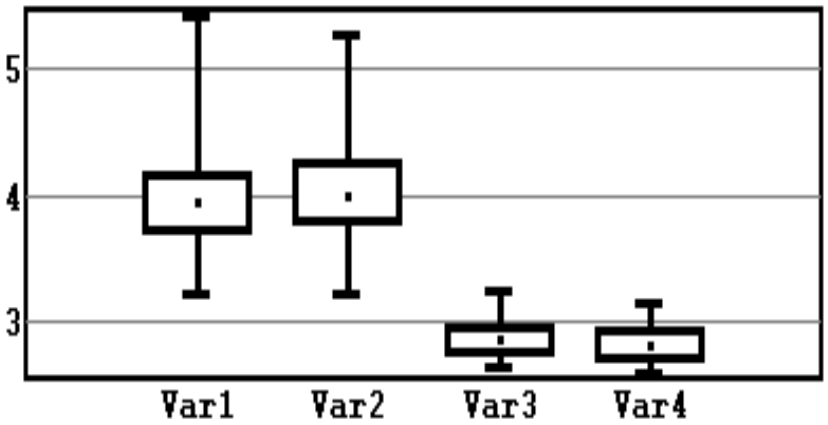


Рисунок 3.11.Систоло-диастолическое соотношение при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе преренального ОПП, SD олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

На представленной допплерограмме больного Б. после перенесенного преренального ОПП (рисунок 3.12) визуализируется нормальная форма огибающей кривой, а показатели кровотока в основном стволе почечной артерии (в левом нижнем углу) приближаются к данным в контрольной группе.

Рисунок 3.12. Нормализация почечного кровотока в стадии восстановления диуреза у больного Б. после перенесенного преренального ОПП

В группе больных с ренальным ОПП в стадии восстановления диуреза показатели гемодинамики также улучшались, однако не так существенно как в

группе с преренальным ОПП (таблица 3.1). Средние цифры по изучаемым показателям почечного кровотока были следующие: пиковая систолическая скорость составила 56 ± 0,1см/сек, конечная диастолическая – 17,5 ± 0,2 см/сек, индекс резистентности почечных артерий 0,69±0,13, S/D – 3,22 ± 0,02 (рисунок 3.13; 3.14; 3.15; 3.16). Дальнейший анализ показал, что у 17 пациентов, данные которых отличались еще в стадии олигоанурии, показатели оставались нарушенными, линейные скорости кровотока оставались низкими, а индекс резистентности – высоким, соответственно: Vps, при этом составило 44,8 ± 0,15 см/сек; Ved – 11,9 ± 0,1 см/сек, RI – 0,73 ± 0,05, S/D – 3,8 ± 0,05.

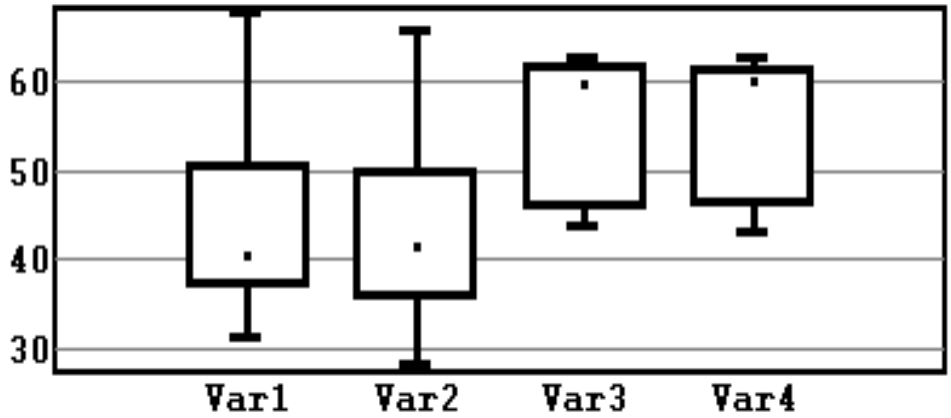


Рисунок 3.13. Максимальная систолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе ренального ОПП, Vps олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

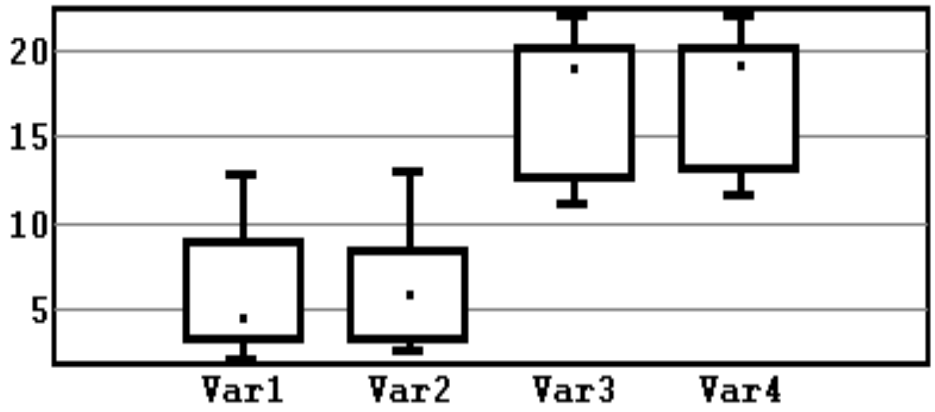


Рисунок 3.14. Конечная диастолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе ренального ОПП,Ved олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

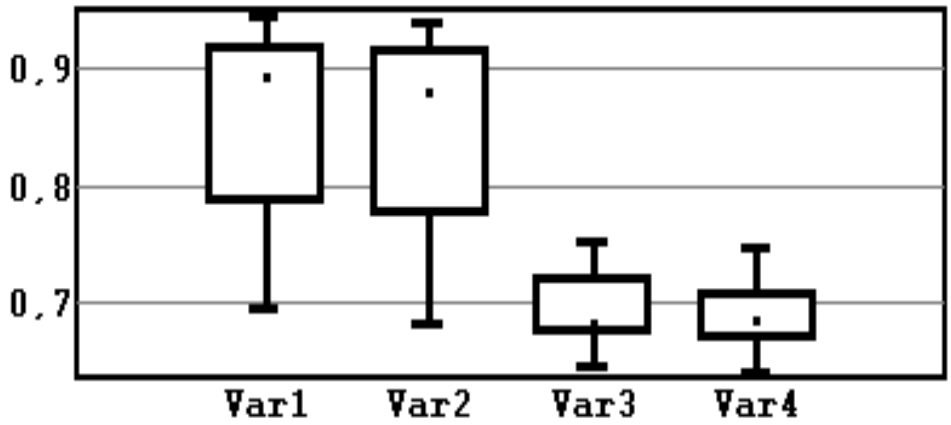


Рисунок 3.15. Индекс резистентности при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе ренального ОПП, RI олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

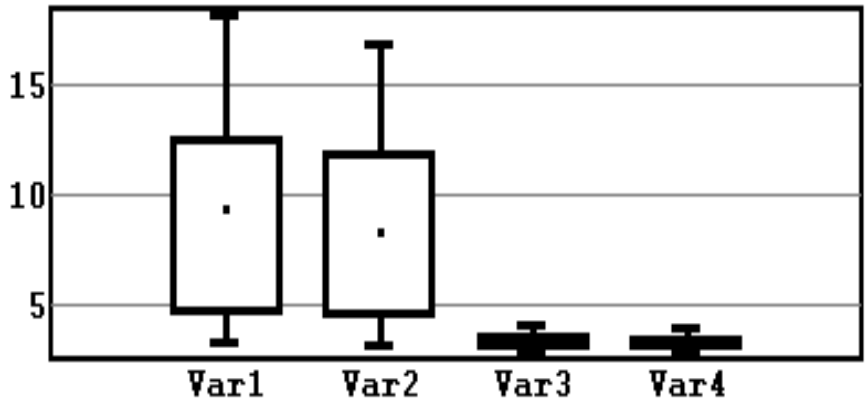


Рисунок 3.16. Систоло-диастолическое соотношение при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе ренального ОПП, SD олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

Такие изменения, несмотря на восстановление диуреза и снижение показателей азотемии до субнормальных значений, свидетельствовали об утере функции (loss) и эти пациенты впоследствии наблюдались с ХПН различной степени. 12 из них продолжили лечение программным гемодиализом.

В группе больных с субренальным ОПП стадия восстановления диуреза наступала раньше, чем при других вариантах ОПП, чаще всего сразу после нефростомии или стентирования почки или другого способа восстановления пассажа мочи. Динамика изменений максимальной систолической и конечной диастолической скорости, а также индекса резистентности в стадии олигоанурииии и полиурии представлена на рисунках 3.17; 3.18; 3.19; 3.20.

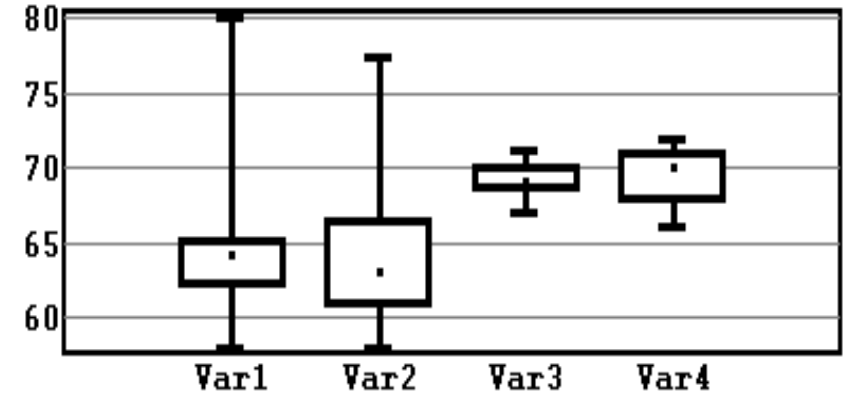


Рисунок 3.17. Максимальная систолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе субренального ОПП, Vps олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

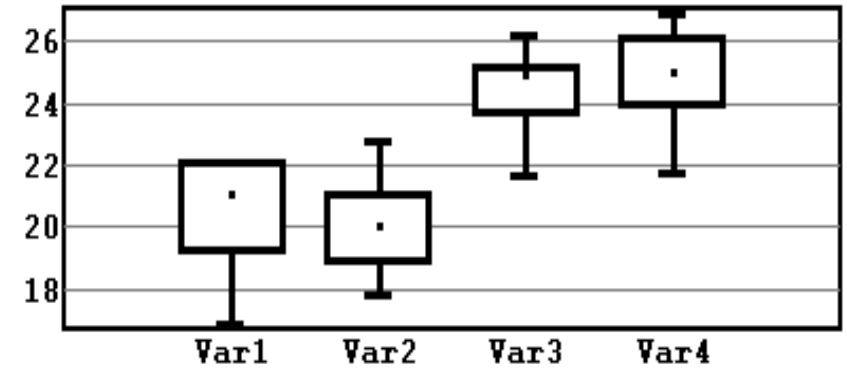


Рисунок 3.18. Конечная диастолическая скорость при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе субренального ОПП, Ved олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

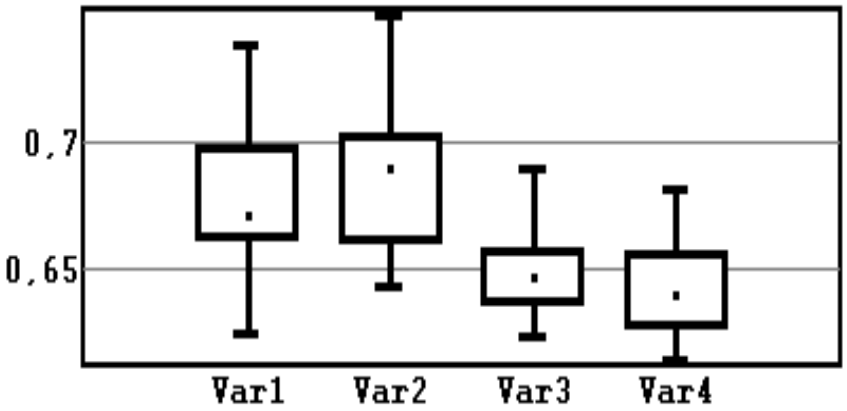


Рисунок 3.19. Индекс резистентности при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе субренального ОПП, RI олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

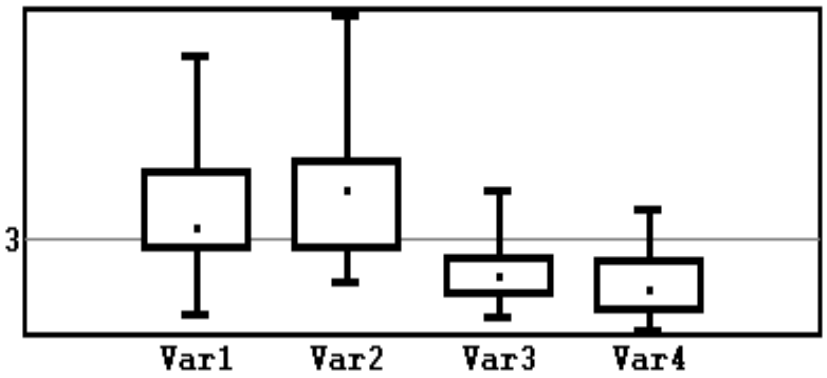


Рисунок 3.20. Систоло-диастолическое соотношение при сравнении в стадии олигоанурии и полиурии в группе субренального ОПП, SD олигоанурия П (1), Л (2) и полиурия соответственно (3, 4)

Показатели почечного кровообращения по данным допплерометрии быстро улучшались. Так, пульсовая скорость кровотока составила 69,35 ± 0,15 см/сек, конечная диастолическая скорость увеличилась до 24,5 ± 0,25 см/сек, индекс резистентности снизился до 0,64 ± 0,01, а S/D составило 2,8 ± 0,14, практически достигая данных в группе контроля.

Таким образом, в стадии олигурии в группах преренального, ренального и субренального ОПП скорости артериального кровотока в почках были низкие и достоверно ($p < 0,05$) отличались между собой (рисунок 3.21)

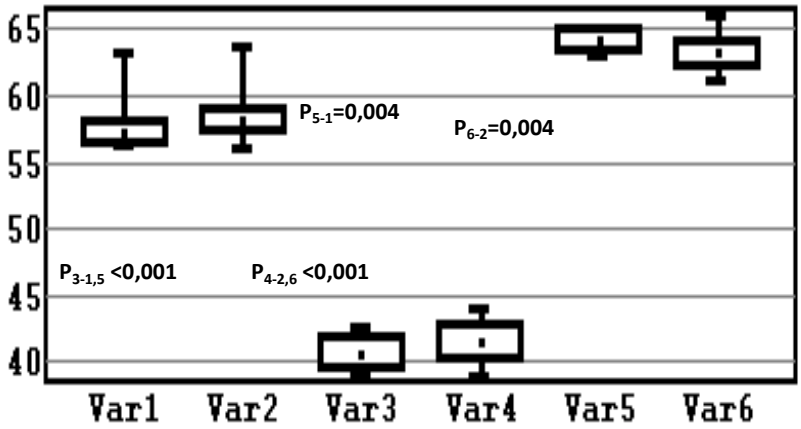


Рисунок 3.21. Сравнительная характеристика Vps в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1,3,5 - правая почка; Var 2,4,6 - левая почка. Различие Vps в правой и левой почке $p_{1-2,\ 3-4,\ 5-6} \geq 0,05$

После проведенного лечения, в стадии восстановления диуреза во всех группах наблюдали восстановление артериального кровотока, что представлено на рисунке 3.22.

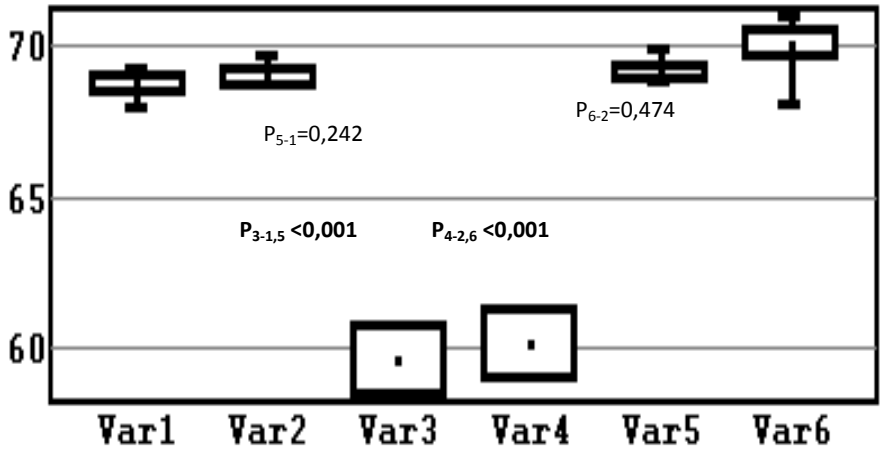


Рисунок 3.22. Сравнительная характеристика Vps в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии полиурии. Var 1,3,5 - правая почка; Var 2,4,6 - левая почка. Различие Vps в правой и левой почке $p_{1\text{-}2,\ 3\text{-}4,\ 5\text{-}6} \geq 0{,}05$

Показатели Vps в преренальной и субренальной группе ОПП между собой в стадии полиурии уже достоверно не отличались. Достоверные отличия сохранились только в сравнении с показателями в группе ренального ОПП, что можно объяснить слабым восстановлением или даже ухудшением кровотока у больных с ОПП на фоне ХПН (или трансформации в ХПН). Аналогичная динамика была выявлена при сравнении RI (рисунок 3.23; 3.24) в стадии олигоанурии и восстановления диуреза (полиурия в группе ренального ОПП не всегда была выраженной).

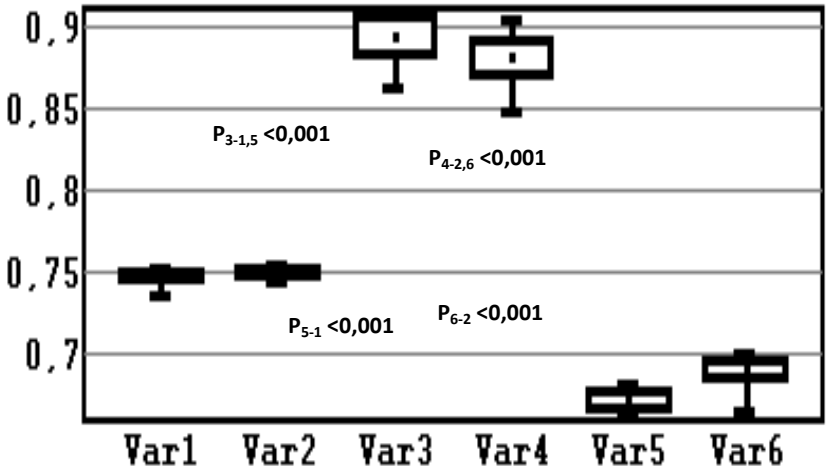


Рисунок 3.23. Сравнительная характеристика RI в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии . Var 1,3,5 - правая почка; Var 2,4,6 - левая почка. Различие RI в правой и левой почке $p_{1\text{-}2,\ 3\text{-}4,\ 5\text{-}6} \geq 0{,}05$

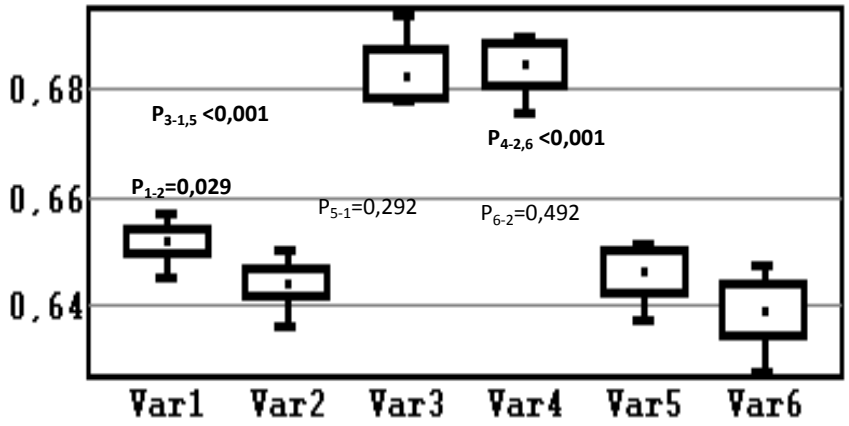


Рисунок 3.24. Сравнительная характеристика RI в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии полиурии . Var 1,3,5 - правая почка; Var 2,4,6 - левая почка. Различие RI в правой и левой почке $p_{3\text{-}4,\ 5\text{-}6} \geq 0{,}05$

3.4. Оценка эффективности проводимой терапии по данным допплерографии сосудов почек

Оценка показателей проводилась в основном стволе почечной артерии, так как изменения данных допплерометрии в сегментарных, междолевых и дуговых артериях имели больший разброс, в связи с тонкостью манипуляции и большей сложностью и уловить датчиком движение крови по мелким сосудам, особенно учитывая тяжесть пациентов (невозможность лежать в одном положении,

сделать длительный вдох и т.д.). Приводим пример комплексного УЗИ с дуплексным исследованием сосудов почек (таблица 3.3) больной С., 31 года. ОПП ренального генеза (ингаляционное отравление четыреххлористым углеродом). При поступлении состояние крайне тяжелое. Анурия. Отек легких.

При анализе данных допплерографии установлено, что во всех артериальных сосудах почек скорость кровотока снижена, а индексы резистентности и S/D повышены, однако на уровне дуговых, междолевых и сегментарных артерий цифры показателей в правой и левой почке достоверно ($p < 0,05$) отличались.

Таблица 3.3. **Показатели допплерометрии сосудов почек больной С.,31 года при поступлении в стадии олигоанурии**

Название сегмента артерии	Параметры													
	Vps, см/с			Ved, см/с			RI			PI			S/D	
	ПП	ЛП		ПП	ЛП	N	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП
Дуговые	20,6	23,3	20-29	3,1	1,8	8-12	0,85	0,92	0,57-0,61			0,89-1.09	6,6	12,9
Междолевые	21,5	33,2	29-39	1,8	5,5	9-17	0,92	0,83	0,55-0,63			0,95-1.05	11,9	6,0
Сегментарные	30,5	34,6	37-53	1,8	5,8	18-26	0,94	0,83	0,55-0,65			1,03-1.17	16,9	6,0
Почечная артерия в воротах почки (основной ствол)	45,3	48,9		2,7	3,1	24,5-31,5	0,94	0,94				0,86-1,0	16,8	15,8
Устье почечной артерии	46,2	53,0		1,8	2,7	25,5-48,9	0,96	0,95				1.05-1,17	25,7	19,6

Примечание: ПП – правая почка. ЛП - левая почка

Показатели допплерометрии спустя три недели, в стадии полиурии приблизились к нормальным значениям (таблица 3.4)

Таблица 3.4. **Показатели допплерометрии сосудов почек больной С., 31 года в стадии полиурии**

Название сегмента артерии	Параметры													
	Vps, см/с			Ved, см/с			RI			PI			S/D	
	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП	N	ПП	ЛП
Дуговые	26,2	21,9	20-29	1,4	8,9	8-12	0,56	0,59	0,57-0,61			0,89-1.09	2,3	2,5
Междолевые	26,8	21,0	29-39	10,8	9,8	9-17	0,60	0,53	0,55-0,63			0,95-1.05	2,5	2,1
Сегментарные	36,8	46,1	37-53	15,3	16,0	18-26	0,58	0,65	0,55-0,65			1,03-1.17	2,4	2,9
Почечная артерия в воротах почки (основной ствол)	61,9	62,1		26,9	22,8		0,57	0,63				0,86-1,0	2,3	2,7
Устье почечной артерии	53,9	53,5		26,0	16,5	25,5-48,9	0,52	0,69				1.05-1,17	2,1	3,2

Примечание: ПП – правая почка. ЛП- левая почка

При УЗИ исследовании этой пациентки в стадии олигоанурии размеры почек увеличены, толщина паренхимы 3,6 см, пирамидки жидкостные, эхогенность коркового слоя повышена. Эти изменения сочетались с рентгенологической картиной «влажного легкого». В стадии восстановления диуреза размеры почек уменьшились до нормальных, толщина паренхимы составила 1,8 см. Таким образом, снижение максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, а также повышение RI в артериальных

сосудах почек при ОПП в стадии ОА в определенной мере было связано с отеком паренхимы почек и инфильтрацией интерстициальной ткани.

Во всех группах пациентов с ОПП допплерография сосудов почек и оценка нарушений почечного кровотока выполнялись в комплексе с УЗИ. При этом выявлены особенности изменения размеров и структуры почек в группах с ОПП различного генеза. В группе субренального ОПП в 93 % случаев выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (за исключением пациентов с внутрипочечным расположением лоханки). Во всех группах больных отмечалось достоверное увеличение объема почек в стадии олигоанурии с последующим уменьшением в стадии восстановления диуреза. Морфологическим субстратом увеличения размеров почек (более 13 см в длину и 7 см в ширину) и их структурных элементов являлся выраженный отек. Сравнительная оценка толщины паренхимы и коркового слоя почек достоверных различий между группами ОПП различного генеза в стадии олигоанурии и восстановления диуреза не выявила. Эхогенность коркового слоя и паренхимы почек была достоверно повышена у всех исследуемых больных. Увеличение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы были наиболее выражены при токсическом интерстициальном нефрите и подостром злокачественном нефрите. У пациентов с ОПП на фоне ХПН размеры почек и отек почечной паренхимы были меньше в сравнении с ОПП другой этиологии. У 59 % пациентов паренхима почек была утолщена до 2,6 см и более, пирамидки жидкостные. Эти изменения сочетались с картиной «влажного легкого», у 5 пациентов с альвеолярным отеком легких. Выраженное утолщение паренхимы почек свидетельствовало о тяжелом течении ОПП. Выявлена положительная корреляционная связь этого показателя с уровнем мочевины и креатинина плазмы крови при поступлении в стадии олигоанурии (таблица 3.5)

Таблица 3.5. **Корреляционная зависимость ультразвуковых параметров и показателей азотемии при поступлении в ОИТ**

Ультразвуковые параметры	Уровень мочевины крови	Уровень креатинина крови
Толщина паренхимы	r = 0,56; p<0,001	r = 0,52; p<0,001
Vps, см/сек	r = - 0,26; p<0,05	r = -0,23; p<0,05
Ved, см/сек	r = - 0,48; p<0,05	r = - 0,46; p<0,05
RI	r = 0,43; p<0,05	r = 0,42; p<0,05

В стадии полиурии по данным комплексного УЗИ с импульсноволновой допплерографией во всех группах наблюдали восстановление артериального кровотока, начиная с дуговых и междолевых артерий; нормализацию формы допплерографической кривой; уменьшение эхогенности и толщины паренхимы, восстановление размеров почек и кортико-медуллярной дифференциации.

Таким образом, 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 допплерографии, даже при восстановлении диуреза, свидетельствовало об утере функции (loss) и формировании ХПН.

Принципиально выжным является, что показатели допплерометрии и биометрические данные при выполнении комплексного УЗИ всегда анализировались не изолированно, а в сочетании с анамнезом заболевания, показателями азотемии, водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния и др., что позволило адекватно оценить все полученные результаты и выбрать индивидульную программу интенсивной терапии с использованием консервативних и активних методов лечения.

В заключение главы, посвященной изменениям почечной гемодинамики при ОПП, могут быть сделаны следующие выводы.

Нарушения гемодинамики при ОПП по данным допплерографии 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 кровообращения достоверно отличаются в зависимости от этиологии 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. Выявлена слабая корреляционная связь скоростных показателей почечного кровотока и индекса резистентности с уровнем мочевины и креатинина при поступлении в стадии олигоанурии (независимо от этиологии). При этом, уровни мочевины и креатинина еще не достигли пиковых значений и составили 28 ± 4,6 ммоль/л и 420 ± 31 мкмоль/л, а индексы резистентности (и соответственно, максимальная систолическая и минимальная диастолическая скорости) уже были 0,78 ± 0,3, что свидетельствовало о тяжелом ОПП. В стадии полиурии корреляционная связь была более выражена, хотя не всегда снижение азотемии сопровождалось нормализацией артериального почечного кровотока и наоборот. Сила корреляции зависела от этиологии. При преренальном и субренальном вариантах ОПП корреляционная зависимость была выше в сравнении с группой ренального ОПП, особенно с подгруппой больных ОПП на фоне ХПН. Важным показателем почечной гемодинамики является систоло-диастолическое соотношение, которое отражает возможности систолического потока, который во многом определяется сердечным выбросом и диастолического потока, который в большей степени зависит от отека почечной паренхимы и сдавления

сосудов извне, а их соотношение существенно влияет на изменение результирующего индекса резистентности. У больных с хроническим процессом, явлениями нефросклероза, склероза паренхимы, при котором отек почек выражен меньше, чем при ОПП, систоло-диастолическое отношение всегда ниже в сравнении с острым процессом за счет конечной диастолической скорости. При хроническом процессе в почках конечная диастолическая скорость в основном стволе почечной артерии и ее сегментах как правило не снижается так существенно, как при ОПП и соотношение S/D, которое высчитывается как отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической, всегда нарушено не так выражено как при ОПП. Исходя из этих расчетов, индекс резистентности, который высчитывается по формуле RI = (V max - V min) / V max, также при ОПП на фоне ХПН или при трансформации в ХПН всегда ниже, чем при изолированной ОПП.

После проведеного лечения, в стадии восстановления диуреза допплерометрические показатели почечного кровотока улучшаются соответственно восстановлению функции почек. В случае отсутствия положительной динамики изменения показателей кровотока в почках даже при восстановлении диуреза и снижении показателей азотемии и нормализации водно-электролитного баланса, состояние пациентов должно расцениваться как неполное восстановление функции почек (loss по классификации RIFLE) с дальнейшим наблюдением и лечением у нефролога.

Более чем у 70 % пациентов этой подгруппы ренального ОПП в дальнейшем была диагностирована трансформация ОПП в ХПН.

Индекс резистентности на уровне основного ствола почечной артерии, как расчетный показатель, включающий в себя разность максимальной систолической и конечной диастолической и отношение к макимальной систолической скорости может служить для достоверной оценки не только тонуса микроциркуляторного русла, но и тяжести повреждения почек уже при поступлении в ОИТ.

В стадии олигоанурии ОПП оценка показателей почечной гемодинамики по данным допплерографии почек может быть дополнительным ключем в определении этиологии почечной недостаточности .

Изменение допплерографических показателей в стадии ОА имеет высокую степень корреляции с уровнем суточного диуреза. Показатели допплерографии, в частности RI, позволяют оценить тяжесть ОПП при поступлении в ОИТ. А при оценке в динамике отражают восстановление функционального состояния почек или трансформацию ОПП в ХПН.

Таким образом, проведение комплексного УЗИ с допплерографией сосудов почек в дополнение к общепринятым методам обследования больных с ОПП позволило уточнить причину ОПП, оценить тяжесть повреждения почек при поступлении (обычно о тяжести судят ретроспективно по длительности стадии олиоанурии) и назначить индивидуальную программу интенсивной терапии с нефропротекцией.

ГЛАВА 4
ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ s-NGAL В ПРОЦЕССЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОПП РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

4.1. Изменения s-NGAL при поступлении в ОИТ у больных с преренальным, ренальным и субренальным ОПП

Одним из решающих факторов в оказании помощи пациентам с ОПП является ранняя диагностика и установление причины ОПП. Наиболее перспективным и революционным в плане раннего выявления ОПП считается NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (25 кД). NGAL (НГАЛ) выявляется как в моче (u-NGAL), так и в плазме крови (s-NGAL). В ряде исследований НГАЛ представлен как «ренальный тропонин», самый ранний маркер острого повреждения. При развитии ОПП НГАЛ повышается в течение 2-х часов, обнаруживается в моче и в плазме у пациентов с ОПП за 24 часа до повышения креатинина. Этот белок с одной стороны отражает тяжесть повреждения почек, с другой – защищает почечные канальцы от дальнейшего поражения. Функция сывороточного липокалина (s-NGAL) при ОПП – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах почек. NGAL «нормализует» поврежденные ткани за счет: участия в процессе апоптоза, повышения выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановления поврежденного эпителия, стимуляции дифференцировки и структурной реорганизации почечных эпителиальных клеток. Впервые был выделен из нейтрофилов человека и описан в 1993 г. Связан с протеолитическим ферментом, называемым желатиназой нейтрофилов. Опыты на животных показали, что NGAL один из самых ранних белков, индуцируемых клетками почечных канальцев при ишемическом или нефротоксическом стрессе. При ОПП НГАЛ из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и

реабсорбируется в проксимальных канальцах почти полностью; его функция – ограничение повреждений в проксимальных канальцах. В моче появляется u-NGAL, который синтезируется локально, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после ОПП, его функция - стимуляция выживания и пролиферации клеток в этом отделе, который обычно подвергается апоптозу при ОПП. Достаточно много исследований посвящено u-NGAL, который экспрессируется быстро и в больших количествах в канальцах почек при их повреждении. Но так же быстро его концентрация в моче и снижается. Кроме того, u-NGAL повышается при многих заболеваниях почек. Меньше исследований посвящено s-NGAL, хотя считается, что именно s-NGAL наиболее специфичен для ОПП. Практически нет исследований, посвященных изменению s-NGAL в динамике развития ОПП и при реабилитации пациентов, перенесших это заболевание. А так как в наш центр больные поступают с уже развившейся олигоанурией и повышенными цифрами креатинина и мочевины в плазме крови (стадия F ОПП по классификации RIFLE), были изучены диагностические возможности s-NGAL в уточнении варианта ОПП, тяжести поражения почек и их реабилитации в процессе интенсивной терапии.

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 различных вариантов ОПП, а также в качестве маркера повреждения и восстановления (реабилитации) почечных канальцев.

Определяли уровни NGAL в сыворотке крови (s-NGAL). В исследование включены 35 больных с острым повреждением почек преренального (12), ренального (16) и субренального генеза (7) в стадии олигурии (1 группа) и в стадии восстановления диуреза (2 группа). Средний возраст пациентов составил 48 ± 10 лет. Из них было 15 женщин и 20 мужчин. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров. Пациенты находились на лечении в реанимационном центре, отделении активних методов детоксикации ДОКТМО.

19 больным проводилось гемодиализное лечения (93 сеанса) через артерио-венозный шунт или двухходовый катетер на аппаратах АК-90, АК-200 (Gambro), Tina (Baxter), диализаторы - Alwal GFE, GFS, Polyflux (Gambro), F-5 (Fresenius). Уровень s-NGAL (нг/мл) определяли иммуноферментным методом на анализаторе «SunRise TouchScreen», тест-система “Human lipocaline-2/NGAL ELIZA” (Biovendor, Czech Republik). Полученные данные обработаны с помощью лицензионной программы “MedStat”. При сравнении выборок достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

Были сравнены результаты данных s-NGAL у больных с преренальным, ренальным и субренальным ОПП. Уровень НГАЛ оценивался при поступлении (стадия олигурии) и в стадии восстановлении диуреза (фаза полиурии), при нормализации показателей азотемии (таблица 4.1).

Таблица 4.1. **Изменение показателей s-NGAL у больных с ОПП при поступлении и в стадии восстановления диуреза**

Генез ОПН	НГАЛ, нг/мл (M±m)		НГАЛ, нг/мл контрольная группа
	Стадия олигурии (1 группа)	Стадия восстановления диуреза (2 группа)	
Преренальная, n=12	31,99±0,49*	21,2±2,4**	
Ренальная, n=16	32,99±0,34*	31,87±0,9	13,6± 0,8
Субренальная, n=7	14,56± 0,42	13,7±0,35	

Примечание: * – p< 0,05 по сравнению с контрольной группой; ** – p < 0,05 по отношению к первой группе

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 ± 0,49 и 32,99 ± 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.

4.2. Изменения s-NGAL в стадии восстановления диуреза у больных с преренальным, ренальным и субренальным ОПП

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 диауреза 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.

Таким образом, s-NGAL отражает при поступлении в стадии олигоанурии изменения, которые произошли в канальцах почек. 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 оличались 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 почечных повреждений (регенерация эпителия) 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 преренального и ренального ОПП. В стадии восстановления диуреза показатели НГАЛ практически соответствовали данным в контрольной группе.

Таким образом, s-NGAL может служить дополнительным показателем 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 допплерометрией, динамикой клинико-биохимических лабораторных показателей.

4.3. Корреляционная связь s-NGAL с показателями водно-электролитного обмена и показателями почечной гемодинами

Изучены корреляционные связи уровней НГАЛ с показателями азотемии (мочевина, креатинин), электролитного обмена (калий, натрий, хлор) и индексом резистентности в стадии ОА и восстановления диуреза (фазе полиурии). В целом, в стадии ОА выявлена слабая корреляционная связь показателя s-NGAL с уровнем мочевины и креатинина плазмы независимо от варианта ОПП. Уровни s-NGAL были повышены раньше, чем цифры мочевины и креатинина. В группе субренального ОПП невысоким цифрам НГАЛ (14,56 ± 0,42 нг/мл) при поступлении могли соответствовать крайне высокие показатели

креатинина плазмы крови (2200 мкмоль/л). Во всех группах ОПП выявлена сильная положительная связь s-NGAL с уровнями натрия и хлора плазмы крови, что может быть объяснено тем фактом, что эти ионы принимают активное участие в регуляции почечных процессов и функций, особенно в системе почечных канальцев. Не выявлена корреляционная связь с калием плазмы ни в одной группе ОПП. С RI в стадии ОА корреляционная связь была умеренной, более сильной в группе преренального и ренального ОПП. В стадии восстановления диуреза также не выявлено корреляции между цифрами s-NGAL и показателями мочевины и креатинина плазмы крови. В группе ренального ОПП s-NGAL оставался высоким, а уровни мочевины и креатинина снижались. В группе преренального ОПП в стадии восстановления диуреза выявлена умеренная корреляционная связь с уровнем мочевины плазмы крови. Сохранялась высокая степень корреляции между s-NGAL и цифрами натрия и хлора.

Наиболее тесная и устойчивая связь независимо от варианта ОПП была выявлена между показателями s-NGAL и RI при поступлении в стадии олигоанурии, а также s-NGAL и RI в стадии восстановления диуреза (рисунок 4.1; 4.2)

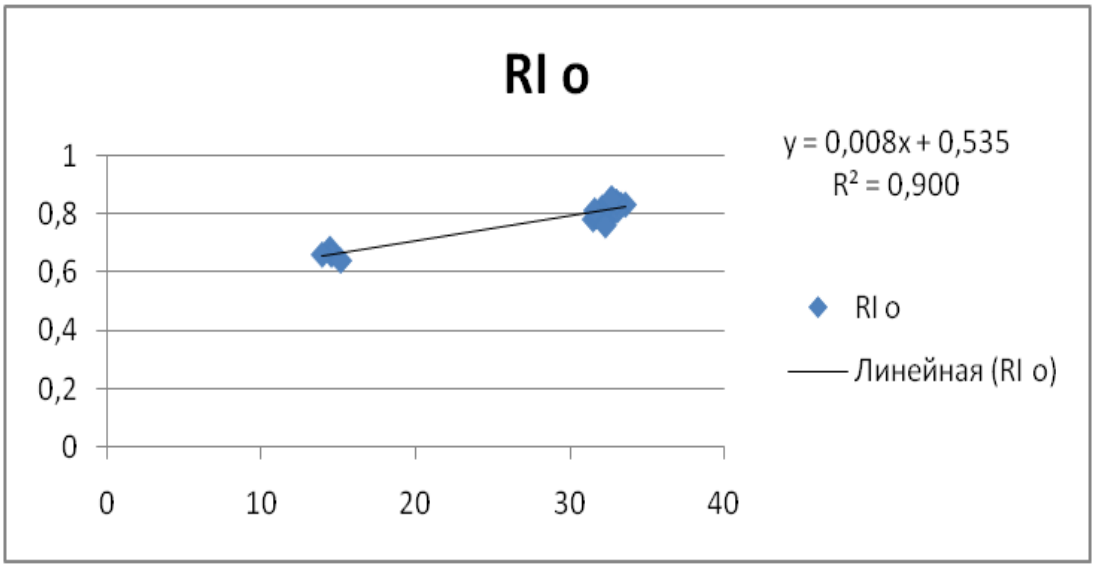


Рисунок 4.1. Корреляционная зависимость s-NGAL и RI при поступлении в ОИТ. На оси ординат представлены значения RI, на оси абсцисс – значения s-NGAL в нг/мл. Коэффициент корреляции значим, $p< 0,05$

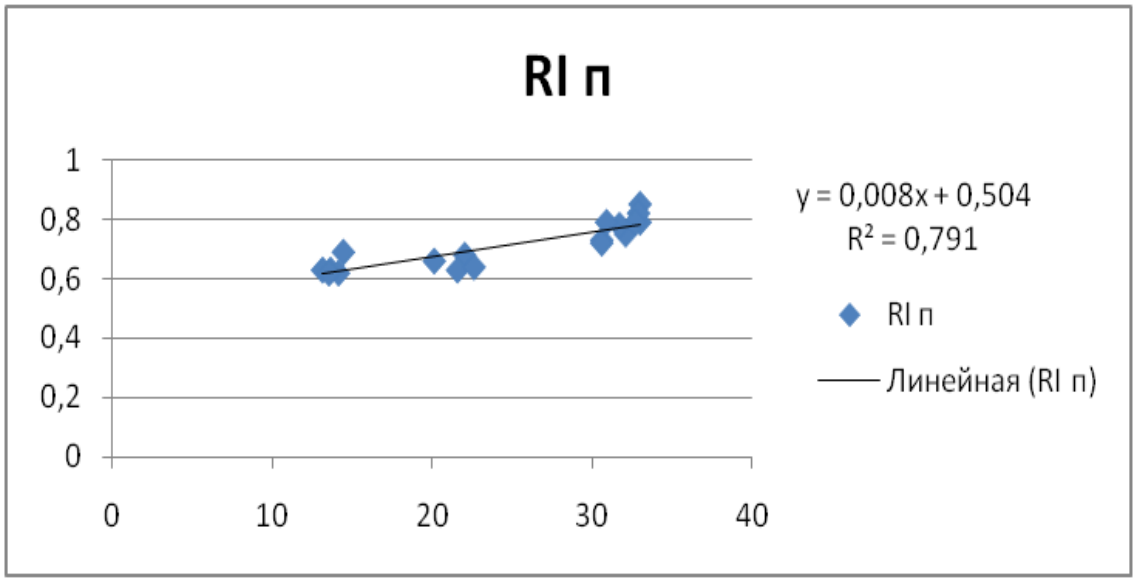


Рисунок 4.2. Корреляционная зависимость s-NGAL и RI в стадии восстановления диуреза (полиурии). На оси ординат представлены значения RI, на оси абсцисс – значения s-NGAL в нг/мл. Коэффициент корреляции значим, $p < 0,05$

Менее сильная связь может быть объяснена тем, что индекс резистентности нормализуется быстрее в стадии восстановления диуреза, чем s-NGAL, который в преренальной и ренальной группах ОПП продолжает оставаться повышенным, несмотря на восстановление водо- и азотвыделительной функций почек.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно сделать следующее заключение:

- уровни s-NGAL у больных с ОПП в стадии олигоанурии повышены; наиболее высокие цифры наблюдаются при ренальном ОПП.
- определение уровня s-NGAL при поступлении в ОИТ дает возможность уточнить модуль (преренальный, ренальный, субренальный) ОПП.
- изучение уровня s-NGAL в динамике лечения позволяет оценить тяжесть повреждения канальцев почек и прогнозировать исход ОПП и трансформацию в ХПН.
- при тяжелом ОПП в стадии восстановления диуреза (фазе полиурии) и снижении до субнормальных цифр азотемии, s-NGAL остается высоким, что свидетельствует о неполном восстановлении структур и функций почек.

- выявлена сильная корреляционная связь s-NGAL с RI в стадии олигоанурии и умеренная в стадии восстановления диуреза. Оба показателя взаимосвязаны и отражают тяжесть ОПП и динамику восстановления в процессе интенсивной терапии.

Таким образом, определение биомаркера почечного тубулярного повреждения, нейтрофил-гелатиназа ассоциированного липокалина в сыворотке крови больных с ОПП, является важным в дифференциальной диагностике модуля ОПП при поступлении в ОИТ и оценке восстановления функции почек в дальнейшем.

ГЛАВА 5
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОПП РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

5.1. Принципы интенсивной терапии с обеспечением нефропротекции у больных с ОПП

Интенсивная терапия ОПП – сложная задача, учитывая тяжесть заболевания, разнообразие причин ОПП, необходимость принятия решения о начале диализной терапии или продолжении консервативного лечения, возможность присоединения или прогрессирования многочисленных полиорганных осложнений.

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 нормоволемиии 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 (гнойного 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, эуфиллин) 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 аналгезии 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/м^2; предупреждение гипоксии, своевременный перевод на ИВЛ с поддержанием $SpO_2 \geq 90\%$; 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 таблице 5.1.

Таблица 5.1. **Основные принципы интенсивной терапии при ОПП**

№ п/п	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.	

Нередко развитие тяжелой острой почечной недостаточности (ОПН) можно предотвратить, особенно на стадии Risk (R) и Injury (I), согласно классификации RIFLE. По нашему мнению, учитывая положительный клинический опыт, на стадии Failure (F) также возможно предотвратить прогрессирование ОПП и формирование необратимых изменений (нефросклероз, терминальный гидронефроз, сморщивание) в почках, при условии своевременной диагностики непосредственной причины ОПП и, используя современный арсенал консервативных и активных, в том числе диализных методов лечения. Предупреждение прогрессирования ОПП позволяет также избежать присоединения тяжелых полиорганных осложнений. Такой комплекс мероприятий обеспечивает нефропротекцию. Нефропротекция – терапия, направленная на защиту нефрона и поддержание работы почек в условиях их повреждения. Нами предложена следующая формулировка: первичная нефропротекция (не допустить повреждения канальцев); вторичная нефропротекция (уменьшить повреждение уже пострадавших канальцев, обеспечить условия для регенерации эпителия).

Первичная нефропротекция – предупреждение тяжелого повреждения канальцев, поддержание адекватного притока и оттока крови по почечным артериям и венам, что возможно на стадиях R, I и в первые часы стадии F по классификации RIFLE. Первичная нефропротекция предусматривала: устранение причины; поддержание адекватного сердечного выброса; поддержание нормоволемии; улучшение почечного кровотока и стимуляция диуреза; поддержание адекватной вентиляции легких (коррекция гипоксии, своевременное обеспечение ИВЛ); коррекция гипертензии и гипотензии, клинически значимой аритмии; коррекция анемии; проведение противовоспалительной терапии; адекватная антибактериальная терапия; удаление или адекватное дренирование очага интоксикации (гнойного очага);

Вторичная нефропротекция была возможна на стадиях F и Loss(L) и включала часть мероприятий первичной нефропротекции: поддержание нормоволемии, коррекция сердечно-сосудистых нарушений, удаление очага

интоксикации и др. Дополнительно было необходимо проведение диализного лечения в комбинации с различными современными эфферентными методами (наиболее часто экстракорпоральной антибиотикотерапией, ультрафиолетовым облучением крови).

По характеру проведения выделяли медикаментозную и немедикаментозную нефропротекцию. Медикаментозная нефропротекция включала: в первую очередь, поддержание ОЦК адекватными инфузионными средами, введение препаратов, улучшающих почечный кровоток и стимулирующих диурез, ощелачивание плазмы при необходимости, антибактериальная терапия, адекватная аналгезия 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, иммобилизация, щадящая транспортировка при синдроме длительного сдавления.

Обязательно на всех стадиях ОПП соблюдался общий принцип нефропротекции: исключение введения нефротоксичных препаратов. Отменяли или избегали назначения следующих препаратов.

1. Антибиотики: аминогликозиды всех поколений, тетрациклины всех поколений, сульфаниламиды, ванкомицин, коломицин (уменьшение суточной дозы в соответствии с клиренсом креатинина), рифампицин и другие противотуберкулезные препараты.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты всех поколений. При необходимости анальгоседации использовали наркотические анальгетики, анальгин в сочетании с димедролом, натрия оксибутират.

3. Рентгенконтрастные вещества, особенно высокоосмолярные. При жизненной необходимости проведения рентгенконтрастного исследования использовали низкоосмолярный контраст, не более 100 мл и проводили пациентам гемодилюцию и ощелачивание плазмы в объеме 10-12 мл/кг массы тела до и после исследования. Также использовали ацетилцистеин как антидот до и после исследования. Исключали параллельное применение других нефротоксичных препаратов.

4. С осторожностью относились к назначению препаратов железа, которые, как соли тяжелых металлов обладают нефро- и гепатотоксичностью.

5. Диуретики не вводили длительно и в запредельных дозировках, предпочтение отдавали торасемиду, фуросемиду, ксипамиду. Применяли мочегонные препараты после проведения пробы (увеличение темпа диуреза в течение нескольких часов после введения диуретических препаратов на 0,3-0,5 мл/кг/час). В случае отсутствия реакции на диуретическую терапию, ее немедленно прекращали.

К общим принципам нефропротекции относили также строгий контроль инфузионной терапии и других поступлений жидкости с учетом почечных и внепочечных потерь; коррекцию сердечно-сосудистых нарушений; предупреждение гипоксии, своевременный перевод на ИВЛ; превентивную (до появления симптомов поражения слизистой) защиту желудочно-кишечного тракта инъекционными формами антисекреторных препаратов: блокаторы H_2–гистаминовых рецепторов (фамотидин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол); использование альтернативных путей детоксикации и коррекции гипергидратации (гастроинтестинальный лаваж, лечебная диарея и др.); а также обязательное дренирование, санацию, ликвидацию очага интоксикации с целью прекращения повреждающего влияния на почки.

Тактика нефропротекции зависела от модуля ОПП (преренальный, ренальный, субренальный) и стадии (олигурии, восстановления диуреза, реабилитации).

Ключевым моментом нефропротекции при ОПП являлось поддержание нормоволемии сбалансированной инфузионной терапией, улучшение почечного кровотока и стимуляция диуреза. Своевременное проведение адекватной инфузионной терапии и стимуляции диуреза может предупредить развитие F стадии, остановив ОПП на стадиях риск или повреждение (R и I по классификации RIFLE). В то же время, ошибочное использование больших объемов инфузионных сред, неправильно подобранный качественный состав инфузий, стимуляция диуреза огромными дозами диуретиков может привести к развитию отека легких, мозга и другим жизнеугрожающим осложнениям.

95% пациентов поступали в ОИТ ДОКТМО после осмотра специалиста отделения активных методов детоксикации по линии санитарной авиации или консультации по телефону. При этом в 85 % случаев лечение в связи с признаками ОПП было проведено уже до консультации и не всегда было целесообразным. Лечение в нашем центре начинали с установления и уточнения причины, приведшей к развитию ОПП. Принципиально важно было исключить субренальный характер ОПП. У 39 больных он подтвердился при проведении комплексного УЗИ с допплерографией и КТ, хотя на этапе до поступления в ДоКТМО был достоверно установлен лишь у 20 больных.

Этим пациентам было противопоказано проведение инфузионной терапии и стимуляция диуреза мочегонными препаратами в стадии олигоанурии. Основу терапии в этой группе составило 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. После восстановления проходимости мочевыводящих путей, у большинства пациентов развивалась полиурия (до 8-12 л в сутки), которая требовала интенсивной инфузионной терапии, восполняющей потери воды и электролитов. Основу ее в этой группе составили преимущественно кристаллоиды: 0,9 % раствор хлорида натрия, раствор Фокса, Рингера, Рингер

лактат, 2,5 % раствор хлорида натрия, стерофундин, ГИК, 5 и 10 % растворы глюкозы. Такая тактика привела к разрешению азотемии и дизэлектролитемии у 34 больных в ближайшие несколько суток после урологического вмешательства. Диализное лечение было необходимо лишь 5 больным в связи с ОПН на фоне ХПН (терминальный гидронефроз).

При установлении диагноза преренального ОПП (137 пациентов) олигурию корригировали интенсивной инфузионной терапией с комбинацией кристаллоидов и коллоидов в соотношении, которое зависело от клинической ситуации (анемия, гипопротеинемия, гипонатриемия, гипохлоремия и др). Терапию начинали с введения кристаллоидов, в большинстве случаев, в комбинации с дезагрегантами. Это – 0,9 % раствор хлорида натрия, раствор Фокса, Рингера, Рингер-лактат, латрен, стерофундин, 2,5 % раствор хлорида натрия, 5, 10 и 20 % растворы глюкозы, ГИК. Введение Рингер-лактата и латрена считали противопоказанным при сочетании ОПП с печеночной недостаточностью, так как при образовании из натрия лактата бикарбоната в печени увеличивается потребление кислорода, что усугубляет гипоксию тканей и увеличивает интерстициальный отек органов (в том числе почечной паренхимы). Комбинировали лечение с введением гелофузина в объеме до 1 л/сут. Введение ГЭК резко ограничивали ввиду опасности дополнительного повреждения клубочков и тубуло-интерстициальной зоны почек. При кровопотере считали принципиально важным введение препаратов крови (эритроцитарная масса, индивидуально подобранные отмытые эритроциты, СЗП и др.), согласно существующих в настоящее время правил. 10 % и 20 % растворы альбумина 100-200 мл использовали как эффективное средство поддержания ОЦК и улучшения гломерулярной фильтрации. Для улучшения почечного кровотока назначали дезагреганты: пентоксифиллин, дипиридамол, эуфиллин, ксантинола-никотинат. Инфузионная терапия выполнялась под контролем ЦВД, диуреза, АД, гематокрита, электролитного состава плазмы крови. При нестабильной гемодинамике, отсутствии эффекта от инфузионной терапии комбинировали введение инотропных препаратов (допмин, добутамин)

и вазопрессоров (норадреналин, мезатон). Предполагая отсутствие тяжелого и распространенного повреждения почечных канальцев в этой группе пациентов, считали целесообразным введение допамина с целью стимуляции почечного кровотока в дозе 2-4 мкг/кг/мин. Обязательно проводилась допаминовая проба. В случае отсутствия нарастания темпа диуреза в течение первых суток, а также появления нежелательных клинических симптомов (тахикардия, чувство сжатия за грудиной и др.), сопровождающихся снижением сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии, введение допамина прекращали. Назначение осмотических диуретиков (маннитол) также выполняли с предварительным проведением маннитоловой пробы. Введение 50 мл 15 % маннитола должно было увеличить диурез на 0,5 мл/кг/час, при этом действие препарата проявлялось в первые же 10-15 минут. В обратном случае, препарат немедленно отменялся, ввиду опасности развития отека легих. В качестве осмотического диуретика использовали также реосорбилакт (6 мл/кг/сут) или сорбилакт (4 мл/кг массы тела в сутки). Принципиальным считали назначение больным с кардио-ренальным синдромом, явлениями отека легких тиазидоподобного диуретика второго поколения – ксипамида, 1 мг/кг/сут, в общей дозе до 80 мг/сут. Прием препарата у 90 % пациентов привел к быстрому восстановлению диуреза с развитием полиурии. В первые же сутки наблюдали стойкое увеличение темпа диуреза на 1,5-2,0 мл/кг/ч, что у 9 пациентов привело к развитию полиурии до 4-5-л в сутки и разрешило ситуацию, исключив необходимость диализного лечения. Суточная экскреция с мочой составила до 30 г мочевины и 1,6 г креатинина, что свидетельствовало о хорошем восстановлении экскреторной функции почек. Особенностью инфузионной терапии при переливании несовместимой крови, внутрисосудистом гемолизе другого происхождения, а также синдроме длительного сдавления (СДС), который всегда сопровождается миоглобинемией, было немедленное начало инфузионной терапии с ощелачиванием плазмы и стимуляцией диуреза небольшими дозами салуретиков. Гемодилюцию выполняли кристаллоидами в объеме до 2,5 л/сут. С целью ощелачивания плазмы проводили инфузию 4,2 %

соды-буфер 4-6 мл/кг; а также трисоль 6-8 мл/кг. После проведенной инфузионной терапии внутривенно струйно вводили салуретики (торасемид, фуросемид) – 20-40 мг/сут. При устранении причины гемолиз или миоглобинемия быстро поддавались консервативной терапии (1–2 суток). Ввиду высокой эффективности консервативных мероприятий, от проведения ургентного плазмафереза, как правило, отказывались. Гемодилюцию с ощелачиванием плазмы также обязательно выполняли больным с ОПП на фоне проведения рентгенконтрастных исследований.

У 78 пациентов (57 %), которым в первые часы ОПП была проведена вышеуказанная инфузионная терапия, началось восстановление диуреза, азотемия разрешилась консервативно. У остальных пациентов этой группы, в связи с поздним началом адекватной инфузионной терапии, поздним поступлением, а возможно и вследствие немедленного (сразу после воздействия фактора) тяжелого повреждения канальцев почек (при допплерографии у этих пациентов выявлены RI выше 0,8), развилась диализозависимая ОПН.

Больные с ренальным ОПП (74) в отделении активных методов детоксикации велись в первые двое суток также как и пациенты с преренальным ОПП. У 18 больных удалось добиться восстановления диуреза и азотвыделительной функции почек. Существенным было применение диуретиков с мощным действием (фуросемид, торасемид, ксипамид). В случае развития стойкой олигурии, инфузионная терапия была резко ограничена и составила 10-12 мл/кг массы тела в сутки за счет концентрированных растворов глюкозы и 10-20 % альбумина. Стимуляция диуреза любыми мочегонными препаратами при отсутствии эффекта в течение первых двух суток прекращалась.

У части пациентов (15 %), которые не могли принимать пищу per os, в связи с выраженными явлениями динамической кишечной непроходимости (по зонду за сутки выделялось до 1 л застойного содержимого), инфузионная терапия имела свои особенности. Учитывая, что пациенты были истощены,

цифры о. белка и альбумина плазмы крови составили соответственно 48 ± 4,0 и 25 ± 3,1 г/л, коррекцию гипопротеинемии проводили препаратом Нефротект, сбалансированным раствором аминокислот, который специально предназначен для больных с нарушением функции почек. Особенностью препарата является то, что в его состав входит глицил-тирозин, который легко усваивается. Тирозин – условно незаменимая кислота, синтез которой при почечной недостаточности снижен, что может усугублять явления уремической энцефалопатии. Тирозин является предшественником катехоламинов.

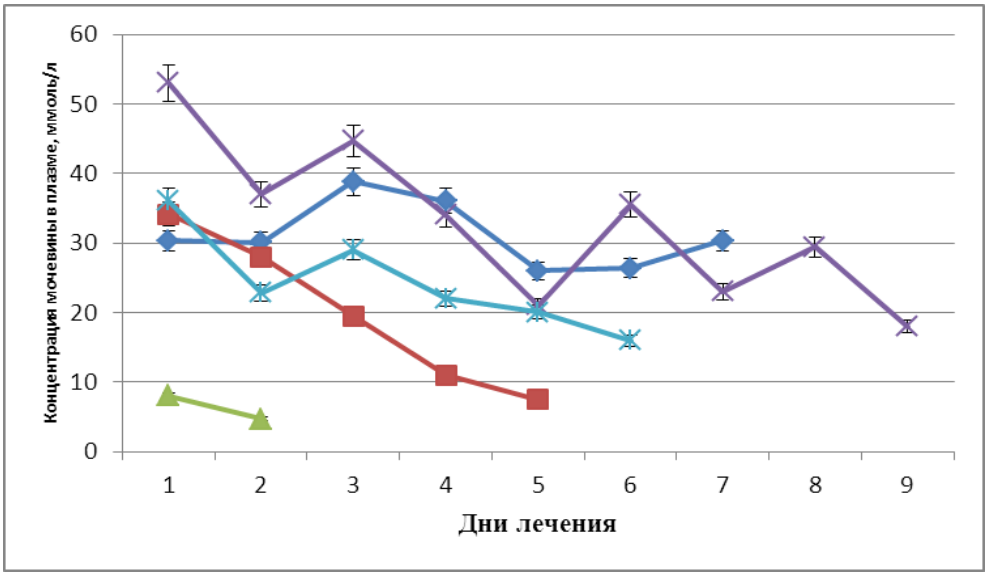


Рисунок 5.1. Динамика изменений мочевины в процессе лечения нефротектом

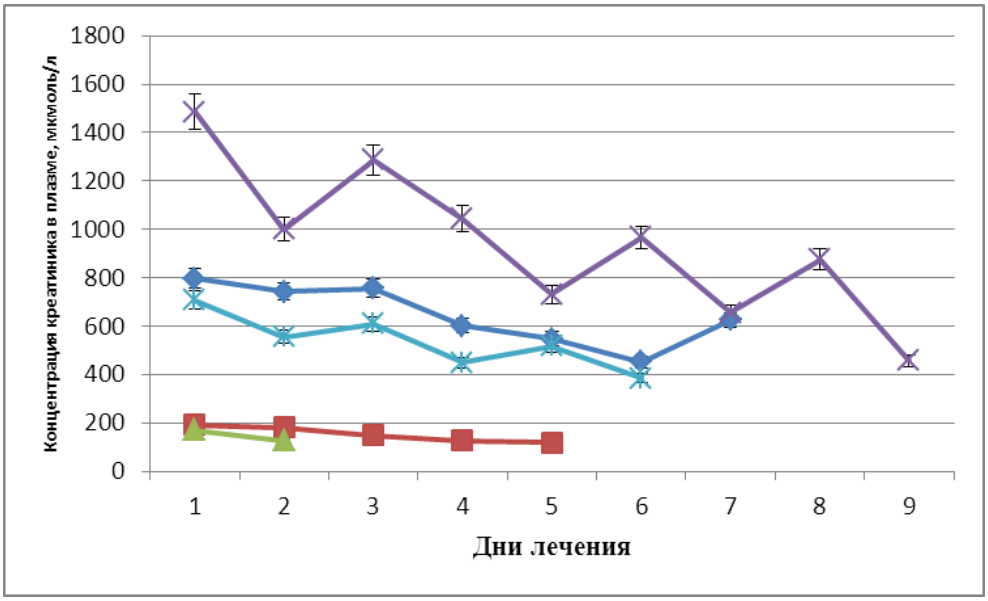


Рисунок 5.2. Динамика изменений креатинина в процессе лечения нефротектом

В состав Нефротекта также входит гистидин, который играет существенную роль в сохранении массы тела и синтезе гемоглобина у пациентов с тяжелым ОПП. Вводили нефротект внутривенно капельно в дозе 4-8 мл/кг/сут. Скорость введения была низкой и составляла в среднем 1мл/кг/час. Как правило, больные переносили инфузию без осложнений. Мы не наблюдали роста уровней азотемии и осмолярности плазмы крови у этих пациентов. 6 из них лечились консервативно, 15 получали заместительную почечную терапию (рисунок 5.1, 5.2). Таким образом, индивидуально подобранные, с учетом этиологии и стадии ОПП, инфузионная терапия, улучшение почечного кровотока и стимуляция диуреза, оказывали принципиальное влияние на тяжесть и прогноз ОПП.

Одним из важнейших моментов интенсивной терапии и нефропротекции, необходимым для пациентов всех трех групп была профилактика и коррекция сердечно-сосудистых осложнений. Оособенно учитывая тот факт, что наиболее частой причиной ОПП было нарушения системной гемодинамики и основной причиной смерти явилась сердечно-сосудистая недостаточность.

Сердечно-сосудистые нарушения развивались у всех пациентов с ОПП. С одной стороны, они являлись основной причиной формирования почечной недостаточности в группе преренального ОПП. С другой – тяжесть сердечно-сосудистых расстройств определялась не вариантом ОПП, а зависела от стадии и тяжести ОПП. Развитие их было обусловлено многими причинами: 1) гипергидратацией с развитием отека миокарда и застоем в малом круге кровообращения; 2) увеличением сосудистой проницаемости, которое сопровождалось снижением объема циркулирующей крови и отеком интерстиция; 3) электролитными расстройствами, приводящими к нарушениям сердечного ритма и сократимости миокарда. Нередко усугубление сердечно-сосудистых осложнений зависело от ятрогенных причин на этапе до

поступления в ОИТ (переливание неадекватно большого объема кристаллоидов, коллоидов, особенно гидроксиэтилкрахмалов; необоснованное введение калий-содержащих препаратов, неправильная транспортировка и др.). У 70 % больных с ОПП формировался гиподинамический тип кровообращения со снижением ударного и сердечного индекса на 30 % и более, ростом общего периферического сопротивления на 80 % и более. У 20 % пациентов развивался гипердинамический тип нарушения гемодинамики с увеличенным сердечным выбросом и низким общим периферическим сопротивлением. И лишь у 10 % больных с ОПП сохранялся нормодинамический вариант кровобращения. У преимущественного большинства больных развивалась стойкая гипертензия, формирующаяся в результате нарушения почечного кровотока, гипоксии паренхимы почек, дистрофии и некроза канальцевого эпителия, нарушения реабсорбции натрия с гиперпродукцией ренина и ангиотензина, снижения выработки пораженными почками депрессорных веществ. Особенно опасно было стойкое повышение артериального давления в стадии олигурии. В этих случаях была высокая вероятность развития острой левожелудочковой недостаточности, осложненной отеком легких, в результате гипергидратации на фоне гипертонического криза.

Снижение артериального давления не было характерно для больных с ОПП в стадии олигоанурии. Наши наблюдения показали, что в 95 % случаев низкое артериальное давление (ниже 100 мм рт.ст.) у больного с ОПП было признаком присоединения полиорганных расстройств. Чаще всего гипотония развивалась при сопутствующем токсико-инфекционном шоке, либо продолжающемся кровотечении. Необходимо было также исключить кардиогенные нарушения (инфаркт миокарда, бактериальный эндокардит, аритмический шок) и острые нарушения мозгового кровотока.

У 35 % больных наблюдали нарушения ритма и проводимости. Чаще всего это были пароксизмальная экстрасистолическая или мерцательная аритмия, а также атриовентрикулярные блокады различной степени выраженности. 20 % пациентов поступали с исходной постоянной формой фибрилляции предсердий.

Жизнеопасными являлись также аритмии при тяжелой гиперкалиемии (свыше 6,5-7 ммоль/л), итогом которых могла быть остановка сердца. Во всех случаях проводили ЭКГ-контроль, наиболее адекватно отражающий тяжесть гиперкалиемии. Признаками тяжелой гиперкалиемии на ЭКГ были высокие («готические») зубцы Т, удлинение PQ, укорочение QT, брадикардия, внутрижелудочковая блокада, блокада ножек пучка Гиса, aV-блокада, вплоть до полной поперечной блокады. При тяжелой гиперкалиемии на ЭКГ появлялись так называемые sine waves – бесформенные уширенные комплексы в виде синусоиды. Обычно гиперкалиемия усугублялась гипермагниемией.

Учитывая вышеперечисленные причины, коррекция нарушений гемодинамики была направлена на уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, улучшение сократительной способности сердечной мышцы, предотвращение и купирование тяжелой гипертензии (более 140/90 мм рт. ст.), предупреждение и лечение нарушений ритма и проводимости.

В первую очередь профилактика и коррекция сердечно-сосудистых нарушений обеспечивалась строгим водным режимом с ограничением до минимума внутривенных инфузий (при наличии отека легких до 200-300 мл в сутки) и перорального приема жидкости. Терапия строилась согласно особенностям инфузионного режима при разных вариантах ОПП, представленным выше. Коррекцию гиперкалиемии осуществляли несколькими путями: 1) уменьшение поступления калия в кровь: дренирование гематом, промывание ЖКТ при скоплении крови в желудке и кишечнике, устранение гемолиза; 2) назначение антагонистов калия (кальция глюконат или хлористый кальций 10 % – 20 мл в/в 3-4 раза в сутки болюсно или инфузоматом); 3) ускорение перемещения калия из плазмы в клетку: введение 40 % раствора глюкозы (30–40 мл/сут), 200 мл 10- 20 % раствора глюкозы с инсулином, натрия оксибутирата (4–6 г/сут); 4) при возможности коррекция ацидоза введением соды-буфер 3 мл/кг в сутки; 5) энтеросорбция (резониум); ограничение поступление калия per os, исключая продукты, содержащие калий в большом количестве (фрукты, картофель, пшено). Самым быстрым,

надежным и эффективным методом коррекции гиперкалиемии было проведение ежедневных, иногда дважды в сутки, гемодиализов. При этом через1-2 часа уровень калия плазмы крови снижался до безопасных цифр, снижались также цифры магния в плазме. В то же время, уровень натрия плазмы повышался благодаря ультрафильтрации и «профилированию» сеанса гемодиализа по натрию.

Улучшение сократительной способности миокарда (коррекция систолической и диастолической дисфункции) обеспечивали медикаментозной и диализной терапией. С этой целью вводили допамин 3-5 мкг/кг/мин, добутамин 2,5–10 мкг/кг/мин в/в капельно с использованием инфузионного насоса. Применяли также 0,06 % раствор коргликона 0,5–1 мл/сут. Проведение гемодиализа способствовало уменьшение отека миокарда и снижению пред- и постнагрузки на фоне ультрафильтрации и уменьшения токсического влияния гиперазотемии и гиперкалиемии. Вводили также препараты, улучшающие метаболизм в миокарде (рибоксин, бенфотиамин, неотон, АТФ, корвитин, тиотриазолин 100 мг внутривенно струйно (со скоростью 2 мл/мин) или капельно на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (со скоростью 20-30 капель в минуту) 1 раз в день, витамины группы В, С, Е, предуктал, милдронат). Если суточный диурез превышал 500 мл, комбинировали терапию с диуретиками (торасемид, фуросемид, ксипамид, урегит). У больных с преренальным ОПП, особенно при кардио-ренальном синдроме такая тактика обеспечивала возможно быстрое восстановление диуреза и наступление фазы полиурии.

Для профилактики и лечения гипертензии и гипертонических кризов использовали комбинацию гипотензивных препаратов всех 5 основных групп: 1) ингибиторы АПФ; 2) блокаторы кальциевых каналов; 3) альфа- и бета-блокаторы в сочетании (лабеталол); 4) альфа-блокаторы: урапидил, доксазазин (при субренальном ОПП); 5) блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан). Диуретики, в связи с олигурией не могли быть использованы в полной мере. Применяли также, особенно для купирования кризов, центральные симпатолитики (клонидин, моксонидин). У больных с

преренальным ОПП предпочитали ингибиторы АПФ. В ренальной группе ОПП чаще использовали комбинацию блокаторов кальциевых каналов и центральних симпатолитиков. В случае стойкого повышения АД, несмотря на эти назначения, дополнительно использовали урапидил. Начинали с дозировки 30 мг дважды в сутки, при недостаточной эффективности дозу увеличивали до 90-120 мг в 2-3 приема. При этом наблюдали стабильное снижение АД. Гипотензивный эффект после введения сохранялся в течение 4-6 часов. В случае гипертензии у пациентов с субренальным ОПП предпочитали селективный блокатор альфа1 адренорецепторов – доксазазин (кардура), способный дополнительно снимать спазм детрузора мочевого пузяря и улучшать мочеотделение. Высокое общее периферическое сосудистое сопротивление корригировали во всех группах ОПП введением миотропных спазмолитиков (папаверина, дибазола), а также производных ксантина (эуфиллина, ксантинола никотината).

Несмотря на использование всех вышеперечисленных препаратов и адекватную ультрафильтрацию, даже в стадии восстановления диуреза сохранялась опасность развитияя тяжелых гипертонических кризов, осложненных отеком легких, головного мозга и нарушениями мозгового кровообращения. В группе сравнения такие пациенты были. В этих случаях была показана экстренная помощь. Препаратами для ургентной помощи при осложненном гипертоническом кризе являются:

- антагонисты кальция короткого действия (фармадипин, нифедипин), которые противопоказаны больным пожилого возраста и с острыми нарушениями коронарного кровообращения в анамнезе;
- нитропруссид натрия;
- нитроглицерин (плохо переносится больными, особенно на гемодиализном лечении; вызывает тахикардию, головокружение, головную боль);
- клонидин (последние годы к препарату выражена резистентность);
- ганглиоблокаторы (резко снижают АД, эффект кратковременный);

- бета-блокаторы (ухудшают почечный кровоток, выражен отрицательный инотропный эффект);
- инъекционные ингибиторы АПФ налаприлат (медленное начало действия, иногда непрогнозируемая длительность эффекта);
- альфа- и бета- блокаторы (лабеталол);
- альфа-адреноблокаторы – урапидил.

Нами предпочтительно использовался лабеталол (некардиоселективный бета-блокатор с альфа-адреноблокирующими свойствами) в дозе 60–120 мг в сутки для экстренного снижения АД, коррекции и предупреждения осложнений (отека легких и отека мозга). Препарат вводили внутривенно капельно. Начальная доза составляла 40-60 мг в 150-200 мл физиологического раствора. Как правило, в течение часа давление снижалось на 20-25 % от исходного, и удерживалось в течение 3-х – 4-х часов. Переносимость препарата была хорошая. Существенным отличием лабеталола от других бета-блокаторов является то, что он не вызывает уменьшения сердечного выброса. При тахикардии замедляет ритм, при брадикардии не вызывает критического снижения ЧСС, то есть мог быть использован для купирования любого вида гипертонического криза. Для купирования гипертензивных состояний у больных с ОПП при имеющейся резистентной гипертензии, предпочитали также применение урапидила. Урапидил относится к группе антигипертензивных препаратов с комбинированным механизмом действия: периферическим, альфа-блокирующим, и центральным. Препарат не оказывал влияния на функциональное состояние сердца. Благодаря центральному механизму действия, в процессе снижения АД не развивалась рефлекторная тахикардия, поддерживался адекватный почечный кровоток. Использовали урапидил для купирования всех видов осложненных гипертензивных кризов. Вводили препарат болюсно в дозе 25-50 мг. В случае отсутствия реакции в течение 5 минут, инъекцию повторяли. Затем переходили на поддерживающую инфузию (25 мг на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 5-8 кап/мин). Вводили препарат также с помощью инфузомата 5-25 мг/час.

Из нарушений ритма наиболее часто сталкивались с пароксизмами мерцательной тахиаритмии. По нашим наблюдениям препаратом выбора для купирования аритмии, а также для преддиализной подготовки пациентов с ОПП и тахиаритмией является амиодарон (кордарон) в дозе 600 мг в сутки. Суточную дозу кордарона делитли на два введения внутривенно капельно в 100 мл 5 % раствора глюкозы. Препарат обладает антиангинальными и уникальными антиаритмическими свойствами. Относится к III классу антиаритмических препаратов (блокаторы калиевых каналов) и основной его механизм действия связан с блокадой ионных калиевых каналов клеточных мембран кардиомиоцитов. Однако диапазон электрофизиологических эффектов амиодарона гораздо шире, чем у чистых антиаритмических препаратов III класса – соталола, ибутилида и др. Амиодарон может инактивировать быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы, что характерно для антиаритмических препаратов 1 и 4 классов. А также оказывает бета и альфа-антиадренергическое действие, которое считают характерным свойством препаратов 2-го класса. Таким образом, кордарон обладает антиаритмическими свойствами всех четырех классов. При этом равномерно удлиняются все фазы реполяризации, увеличивается эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, а–в узла, пучка Гиса, волокон Пуркинье. Замедляется проведение импульса по дополнительным путям проведения. Кордарон также обладает антифибрилляторным действием. Является коронаролитиком, уменьшает потребность миокарда в кислороде и способствует накоплению макроэргических фосфатов в кардиомиоцитах. Не обладает отрицательным инотропным действием. У всех наших больных был достигнут положительный эффект после введения кордарона, при этом переносимость препарата была хорошей, побочных явлений не наблюдали. При необходимости быстрого купирования аритмии перед гемодиализом дополнительно использовали верапамил – 5–10 мг внутривенно струйно в разведении; затем медленно внутривенно капельно вводится 150-300 мг амиодарона в 100 мл 5 % раствора

глюкозы. Обязательно выполнялся ЭКГ-контроль атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

При развитии у больных с любым вариантом ОПП гипотонии, в первую очередь определялись с причиной снижения артериального давления. Затем пытались ее ликвидировать (удаление или дренирование очага интоксикации, остановка кровотечения и т.д.).

Такая тактика профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений была эффективна, позволила снизить до минимума жизнеопасные осложнения, в основной группе пациентов. При этом почечная гемодинамика по данным допплерографии восстанавливалась в течение 2-3 недель.

Одним из важнейших направлений интенсивной терапии, обеспечивающей, в том числе, нефропротективный эффект, явилась **профилактика и лечение гнойно-септических осложнений**, которые считаются одной из основных причин летальности при ОПП.

Нередко инфекционные заболевания (лептоспироз, сальмонеллез), гнойно-септические процессы (сепсис, токсико-инфекционный шок) приводят к развитию преренального и ренального ОПП. При субренальном ОПП, ХБП почки сами становятся источником инфекции. По нашим данным, частота развития ОПП как осложнения инфекционного процесса, достигала 30%. В таких случаях антибактериальная терапия начиналась с первых суток поступления в стационар, носила эмпирический характер до выявления возбудителя. Исключались нефротоксичные антибиотики (тетрациклины, аминогликозиды), сульфаниламидные препараты.

В 50–90 % случаев ОПП неинфекционного генеза осложнялось присоединением септических осложнений, которые проявлялись как локальными инфекционными процессами, так и септицемией. Причинами таких осложнений были следующие:

1. Наличие множества ворот инфекции, связанных с:

– повреждением слизистых оболочек вследствие уремии и медицинских манипуляций (язвенный стоматит, гастроэнтероколит; постоянный

назогастральный зонд и уретральный катетер; длительно используемая интубационная и трахеостомическая трубка);

- длительным использованием сосудистых катетеров;
- нарушением защитной функции эпителия желудочно-кишечного тракта (в результате гиподинамии, энзимопатии и дисбактериоза);

2. Иммуносупрессия в связи с ОПП.

3.Устойчивость микрофлоры (особенно внутрибольничной) к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам.

4. Склонность гнойной инфекции к генерализации.

5. Нарушение уродинамики у больных с субренальным ОПП, исходный острый или хронический инфекционный процесс в почках.

Оказание помощи больным ОПП в этих ситуациях осложнялось нефротоксичностью ряда антибактериальных препаратов и возможным кумулятивным эффектом.

В связи с вышеизложенным, первым принципом профилактики инфекционных осложнений было строгое соблюдение всех правил асептики и антисептики при выполнении инвазивных медицинских манипуляций, при использовании зондов, катетеров, дыхательных и аспирационных трубок и т.д. По возможности гнойный очаг удаляли или дренировали.

Из антибактериальных препаратов в целях профилактики гнойной инфекции использовали β-лактамные антибитики: ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат) и цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефоперазон, цефотаксим, цефтадизим, и др.). Препаратами выбора при лечении тяжелых гнойно-септических осложнений являлись: карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем); фторхинолоны (гатифлоксацин, левофлоксацин); защищенные цефалоспорины 3-4 поколений (цефоперазон, защищенный сульбактамом – сульцеф, сульперазон);

Безусловно, при назначении антибактериальных препаратов учитывали чувствительность определяемой флоры у больного и микробный пейзаж

отделения. Спектр действия антибиотиков расширяли за счет комбинации их с метронидазолом. Доза и кратность введения уменьшались соответственно уровню креатинина в плазме крови (в среднем в 1,5–2 раза). Больным, находящимся на диализном лечении, вводили средние терапевтические дозы. Предпочитали внутривенный путь введения. В связи с наличием гастроэнтеропатии (нарушение моторики и всасывания) пероральный прием антибиотиков был не эффективен. Использовали и другие противомикробные препараты (внутривенно 0,25 % раствор хлорофиллипта и др.), а также препараты для пассивной иммунизации (антистафилококковая и антисинегнойная плазма, антистафилококковый гамма-глобулин, человеческий иммуноглобулин, иммуноглобулин G) и др.

Антибактериальные препараты с целью лечения или профилактики бактериальных осложнений назначались 90,9 % больных. До получения данных посева на микробную флору и чувствительность к антибиотикам антибактериальная терапия подбиралась эмпирически с учетом вида, локализации инфекционного процесса и тяжести клинического состояния больного. Исключали нефротоксичные препараты.

В группе сравнения присоединение инфекции у больных с ОПП в 75 % являлось причиной прогрессирования полиорганной недостаточности с летальным исходом. Поэтому в основной группе применяли мощные антибиотики широкого спектра действия в самом начале лечения, что позволило изменить исход заболевания. Так, при высоком риске развития полиорганной недостаточности или при недостаточности двух и более органов, применение антибиотиков резерва (имипенем/циластатин, меропенем, моксифлоксацин) в виде деэскалационной терапии способствовало снижению летальности на 15,5 % по сравнению с больными, которые получали эти же антибиотики в виде эскалационной терапии.

В связи с увеличенным риском токсических осложнений при введении антибиотиков пациентам с нарушенной функцией почек, у 50 % больных ОПП применяли экстракорпоральную антибиотикотерапию (ЭКАТ). Обычно в

нашей клинике ЭКАТ состояла из нескольких этапов: гемодилюции кристаллоидными растворами, низкообъемного плазмафереза, инкубации антибиотика с клеточной массой и реинфузии. У больных с тяжелой формой ОПП мы модифицировали методику, сочетая ЭКАТ с диализным лечением. После окончания гемодиализа кровь из диализатора с магистралями в объеме 250 мл эксфузировалась в контейнер гемакон с глюгициром. Сепарацию проводили на аппарате РС-6 в течение 15 минут при температуре -5^{o} С и скорости вращения 2000 об/мин. После удаления плазмы в клеточную массу добавлялась 1 разовая доза антибиотика и 2,0 мл АТФ. После инкубации в течение 25-50 мин при температуре 37^{o}С клеточная масса реинфузировалась. Сеансы выполнялись через 48 часов. У 50 % больных ЭКАТ проведена с карбапенемами, у 33,3 % с цефалоспоринами 4 поколения, у 16,7 % с фторхинолонами. Было выполнено от 3 до 5 сеансов ЭКАТ, в среднем 4,3 ± 0,4 одному больному. Продолжительность ЭКАТ составляла от 6 до 10 дней. На фоне положительной динамики заболевания за это время была идентифицирована бактериальная флора: Escherichia coli, Klebsiella pnemonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, выявлена ее чувствительность к антибиотикам. В дальнейшем терапия была продолжена препаратами более узкого спектра действия. Таким образом, стартовая ЭКАТ препаратами широкого спектра действия обеспечивала адекватное лечение больным ОПП с гнойно-септическими осложнениями до идентификации флоры и ее чувствительности. Снижение в 2–8 раз дозы вводимых антибактериальных препаратов существенно снижало риск развития побочных эффектов антибиотикотерапии при нарушенной функции почек, а также значительно удешевляло лечение. В стадии восстановления диуреза хороший эффект оказывало ультрафиолетовое облучение крови, при этом антибиотикотерапия была редуцирована. Такая тактика профилактики и коррекции инфекционных осложнений была эффективна. Летальность от гнойно-септических осложнений была на 13 % меньше, чем в группе сравнения.

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 цирф 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 ± 0,02. Важным было обеспечить детоксикационный эффект, ультрафильтрацию и избежать осложнений (сердечно-сосудистых, дыхательных, геморрагических).

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 комлексного УЗИ почек с импульсноволновой допплерографией; при необходимости КТ, МРТ, ЭхоКГ, рентгенваскулярного исследования и др.
2) Оценка тяжести пациента по данным клинико-лабораторных показателей, включая s-NGAL, по шкалам SAPS, RIFLE, допплерографическим 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 ургентное 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 заболеваниий сочетать гемодиализ с экстракорпоральной антибиотикотерапией, плазмаферезом, ультрафиолетовым облучением крови.

5.2. Интенсивная терапия. Индивидуальная тактика перидиализной и заместительной почечной терапии у больных с ОПП

В целом, тактика интенсивной терапии в основной группе была построена на следующих **основных принципах**:

1. Обязательное выявление и уточнение причины ОПП с использованием всех современных возможностей, начиная от данных анамнеза и клинической картины заболевания, клинико-лабораторных исследований и заканчивая

визуализационными методами (комлексное УЗИ почек с импульсноволновой допплерографией, КТ, МРТ, рентгенваскулярное исследование).

2. Выделение пациентов в группу преренального, ренального или субренального ОПП.

3. Оценка тяжести ОПП с учетом анамнеза, клинической картины заболевания (наличие полиорганных осложнений), данных лабораторных исследований, включая s-NGAL, нарушений почечного кровотока (по показателям допплерометрии сосудов почек).

4. Назначение нефропротективных мероприятий на всех этапах ОПП.

5. Проведение всего комплекса интенсивной терапии, включая диализные и другие активные методы детоксикации.

Реализация принципа уточнения причины. Использование всего вышеперечисленного комплекса обследований пациента с ОПП при поступлении, в стадии олигоанурии позволило уточнить диагноз и непосредственную причину, приведшую к формированию ОПП у 95 % пациентов. Приблизительно у 5 % пациентов диагноз формулировался как ОПП неясного генеза. Хотя в дальнейшем, у части этих больных диагноз все-таки был уточнен с учетом течения ОПП и на основании динамики клинико-лабораторных данных, включая s-NGAL, а также изменений показателей артериального почечного кровотока по результатам допплерометрии. В группе сравнения (по данным архивного материала) диагноз ОПП неясного генеза был выставлен у 15 % пациентов.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции с учетом непосредственной причины ОПП.

В качестве примеров назначения индивидуальной интенсивной терапии представлены пациенты с некоторыми диагнозами по группам.

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.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии с учетом принципа нефропротекции при травматическом и нетравматическом рабдомиолизе

В ОИТ лечилось 47 пациентов (все мужчины) в возрасте 36,8 ± 3,1 лет с рабдомиолизом (РМ) различного происхождения. Из них – 5 с СДР, 33 – с СПС, 2 – с синдромом включения после ранения бедренной артерии и нижней полой вены, 7 пациентов с РМ, вследствие сочетания приема лекарственных препаратов, тяжелой физический нагрузки и гипертермии. 6 из них были спортсмены или шахтеры. 3 пациента принимали статины в связи с гиперлипидемией в дозировке, превышающей терапевтическую, 3 – анаболические стероиды, 1 – амфетамины. Были выделены пациенты с травматическим (40) и нетравматическим (7) РМ. Деление условно, так как нередко имело место сочетание факторов. Всем больным выполнялись общеклинические, биохимические исследования, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства части из них – ЭхоКГ и компьютерная томография. Дополнительно всем пациентам было проведено допплеровское сканирование сосудов почек в динамике с целью сравнительной оценки нарушений почечного кровотока. С учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных, состояния гемодинамики почек назначали ренопротективную терапию. Гемодиализное лечение проводилось на аппаратах АК-90, АК-200 (Gambro), Tina (Baxter), Innova (Gambro). Диализаторы – Alwal GFE, GFS, Poluflux (Gambro), F-5 (Fresenius). При необходимости гемодиализ сочетали с плазмаферезом, экстракорпоральной антибиотикотерапией, ультрафиолетовым облучением крови. Сосудистый доступ обеспечивали формированием артерио-венозного шунта на предплечье или установкой двухходового катетера в центральный сосуд. Антикоагуляцию проводили нефракционированным или низкомолекулярным гепарином.

Все больные, независимо от причины РМ были разделены на 2 группы. 1 группа – 20 больных, которым проводилась ранняя гемодилюция, ощелачивание плазмы 4 % раствором соды и 4,2 % раствором соды-буфер и стимуляция диуреза (первые часы, сутки от развития РМ). 2 группа – 27 больных, которым в раннем периоде, по разным причинам (позднее поступление, неустановленный диагноз и др.) такая терапия не проводилась. В этой группе троим пациентам выполнены лампасные разрезы, двум – фасциотомия. В остальном терапия была идентична. Объем гемодилюции зависел от величины зоны повреждения, степени сгущения крови и составлял 35-40 мл/кг массы тела в сутки и более с учетом скорости и объема диуреза. Гемодилюцию выполняли кристаллоидными растворами: внутривенно быстро вводили 0,9 % раствор хлорида натрия 10-12 мл/кг/сут, раствор Фокса 6 мл/кг, Рингера 6 мл/кг. С целью ощелачивания плазмы и мочи применяли: 4,2 % раствор соды-буфер 6-8 мл/кг/сут; а также трисоль 6 мл/кг. После проведенной инфузионной терапии внутривенно струйно вводили салуретики (фуросемид, торасемид) – 20-40 мг/сут. В состав инфузионной терапии последовательно включали также: 10 % раствор глюкозы 3-6 мл/кг; реосорбилакт 3 мл/кг/сут. Каждому больному было выполнено от 2 до 6 инфузий раствора гидрокарбоната натрия на протяжении трех суток. В случае стойкой олигурии (0,3 мл/кг/час и менее) в течение 24 часов, введение прекращали.

Для оценки эффективности проводимой терапии в группах сравнивали: длительность стадии олигоанурии, необходимость проведения заместительной почечной терапии, количество гемодиализов, присоединение полиорганных нарушений, исход.

Все пациенты хорошо переносили инфузии растворов гидрокарбоната натрия, при этом на третьи сутки коррекция дефицита оснований сопровождалась нормализацией pH крови и мочи. Темно коричневая при поступлении окраска мочи менялась на светло-соломенный цвет. В то же время, инфузия раствора «сода-буфер» в течение 3 дней не приводила к

гипернатриемии и предотвращала прогрессирование гиперкалиемии, так как у пациентов восстанавливался диурез и даже развивалась полиурия (таблица 5.2).

Таблица 5.2. **Динамика показателей гомеостаза в процессе лечения рабдомиолиза (M±m)**

Показатели	Норма	До первой инфузии «сода-буфер»	Через 1 час после инфузии «сода-буфер»	3 сутки лечения
pH	7,35-7,45	7,27±0,02	7,36±0,01*	7,41±0,01*
pCO_2, мм рт.ст.	35-45	29,34±1,43	29,31±1,30	37,21±0,0,38*
pO_2, мм рт.ст.	38-42	47,42±4,23	51,84±4,03	54,84±2,42
$тCO_2$, ммоль/л	24-33	15,11±0,87	18,96±1,54*	23,17±0,63*
HCO_3^-, ммоль/л	21-27	14,23±0,86	18,11±1,48*	22,45±0,66*
BE, ммоль/л	-2,3 - +2,3	-10,64±0,92	-4,51±1,28*	-1,14±0,69*
Калий, ммоль/л	3,5-5,0	5,93±0,09	5,78±0,10	4,98±0,10*
Натрий, ммоль/л	135-150	137,07±1,66	136,68±1,23	137,61±1,03
Осмолярность, мосм/л	280-310	292,2±2,4	291,4±1,9	290,9±1,5

Примечение: * - различие достоверно ($p<0,05$) по сравнению с началом лечения

Уровень креатинкиназы на 3-5 сутки заболевания был высоким и сопоставим в обеих группах (2907,7 ± 364,9 и 2865,4, $p > 0,05$). Уровень калия плазмы (5,28 ± 0,15 и 6,07 ± 0,11 ммоль/л), мочевины (22,11 ± 0,97 и 31,22 ± 1,10 ммоль/л) и креатинина (372,94 ± 15,65 и 730,06 ± 28,54 мкмоль/л) был выше во второй группе ($p < 0,05$). Функциональное состояние почек оценивалось также по показателям артериального почечного кровотока. На 3-5 сутки у всех пациентов выявлены гемодинамически значимые нарушения кровотока в почках, которые проявлялись снижением линейных скоростей и повышением индекса резистентности в основном стволе почечных артерий. Максимальная систолическая скорость кровотока (Vps) в 1 и 2 группах достоверно не отличалась. Если в контрольной группе этот показатель составил 73 ± 4,2 см/сек, то в 1 и 2 группах он был соответственно 49,95 ±0,67 и 51,33 ± 0,86 см/сек, $p > 0,05$. В то же время, индекс резистентности (RI) был выше во

второй группе (0,79 ± 0,01 и 0,82 ± 0,01 соответственно, p < 0,05), что свидетельствовало о более тяжелом течении ОПП. В контрольной группе RI составил 0,62 ± 0,05.

На 5-7 сутки от начала заболевания 8 пациентам из 1 группы и 15 из 2 группы в связи с олигурией, гиперкалиемией, гиперазотемией, энцефалопатией, гастроэнтеропатией было начато лечение гемодиализом. Количество сеансов гемодиализа на одного больного в 1 группе составило 3,8 ± ,3, во второй 8,8 ± 0,4, p < 0,05.

В группе пациентов, получавших раннюю гемодилюцию и ощелачивание плазмы, наблюдали следующие осложнения: дыхательная недостаточность у 3-х пациентов, желудочно-кишечное кровотечение (2), тяжелый гипертензионный синдром (2). Во 2 группе: у 8 пациентов присоединение гнойно-септических осложнений, дыхательная недостаточность (5), кровотечения различной локализации (6), в том числе из лампасных разрезов (фото 5.1, 5.2); повторные, требующие проведения ургентного гемодиализа, эпизоды жизнеопасной гиперкалиемии (более 7,5 ммоль/л) с соответствующими изменениями на ЭКГ у двух больных.

Фото 5.1. Кровотечение из «лампасных разрезов», произведенных больному Н. с синдромом позиционного сдавления правой ягодицы и ноги

Фото 5.2. Кровотечение у больного С. с синдромом позиционного сдавления левой верхней конечности после выполнения «лампасных разрезов»

Восстановление диуреза в 1 группе наблюдалось на 7-15 сутки, во второй группе на 15-30 сутки, в среднем 9,4 ± 0,7 и 21,7 ± 1,2 соответственно, $p < 0,05$. Показатели артериального кровотока восстановились быстрее в 1 группе. Vps повысилась до 59,6 ± 0,2 и 57,9 ± 0,15см/сек соответственно. RI снизился до 0,65 ± 0,02 в 1 группе и до 0,69 ± 0,03 во второй. В 1 группе умер 1 пациент, во второй – 4 (двум из них выполнены лампасные разрезы).

Вышеизложенное доказывает, что эффективность лечения оказалась выше в 1 группе, где выполнялось раннее ощелачивание плазмы. Таким образом, одним из основных принципов первичной нефропротекции при РМ любого происхождения является, по-возможности ранняя гемодилюция, ощелачивание плазмы и стимуляция диуреза малыми дозами салуретиков. Однако, нефропротективные мероприятия при РМ не ограничивались только этим. Учитывая патогенез РМ, первичная медикаментозная нефропротекция при травматическом рабдомиолизе предусматривала адекватное обезболивание, улучшение реологических свойств крови, коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательных расстройств, стимуляцию деятельности желудочно-

кишечного тракта. А при нетравматическом РМ – включение в комплекс лечения гепатопротекторов. Немедикаментозная нефропротекция при травматическом РМ заключалась в иммобилизации поврежденных участков туловища, в удалении, по-возможности, источника интоксикации. Выполнение лампасных разрезов не предупреждало развитие тяжелой формы ОПП, усугубляло плазмопотерю, анемию, боль, способствовало присоединению инфекционных осложнений и таким образом, не являлось нефропротективным мероприятием. Немедикаментозная нефропротекция в группе нетравматического рабдомиолиза – ограничение физической нагрузки. Вторичная нефропротекция предусматривала проведение лечебных мероприятий на 3-5 и более сутки олигоанурии, когда повреждение почечных канальцев уже произошло. И включала в себя коррекцию нарушений, усугубляющих и поддерживающих дистрофию и некроз эпителия проксимального отдела канальцев: лечение инфекционных осложнений (антибиотикотерапия, в том числе экстракорпоральная, в сочетании с плазмаферезом, удаление гнойного очага и др.), коррекцию гипертензионного синдрома, анемии и геморрагических осложнений; проведение гемодиализа и ультрафильтрации; в стадии восставновления диуреза – выполнение ультрафиолетового облучения крови для обеспечения антибактериального эффекта и ускорения репаративных процессов в поврежденных участках.

Таким образом, могут быть сделаны следующие выводы:

1. Ранняя гемодилюция и ощелачивание плазмы при РМ любого происхождения является эффективным и безопасным методом нефропротекции, так как способствует укорочению длительности стадии олигоанурии, снижает потребность в диализном лечении и улучшает исход острого повреждения почек.
2. Нефропротекция при РМ должна включать адекватное обезболивание, улучшение реологических свойств крови, коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательных расстройств, стимуляцию деятельности желудочно-кишечного тракта, проведение эфферентных методов.

3. Выполнение лампасных разрезов на поврежденных участках тела не является нефропротективным мероприятием.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии с соблюдением принципа нефропротекции при тромбозе почечной артерии единственно функционирующей почки

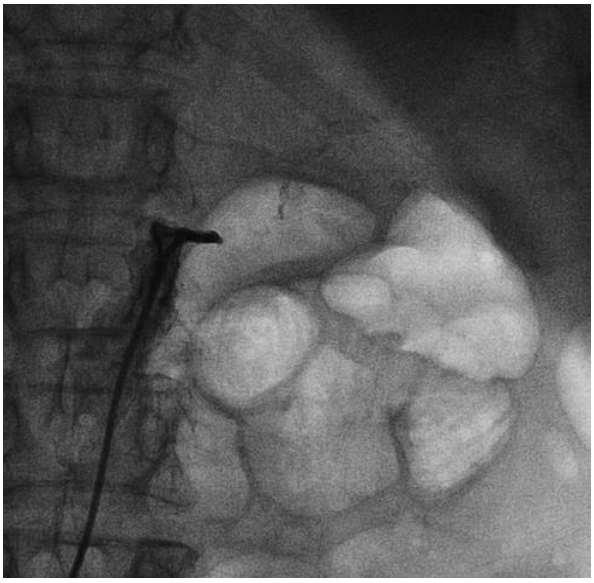
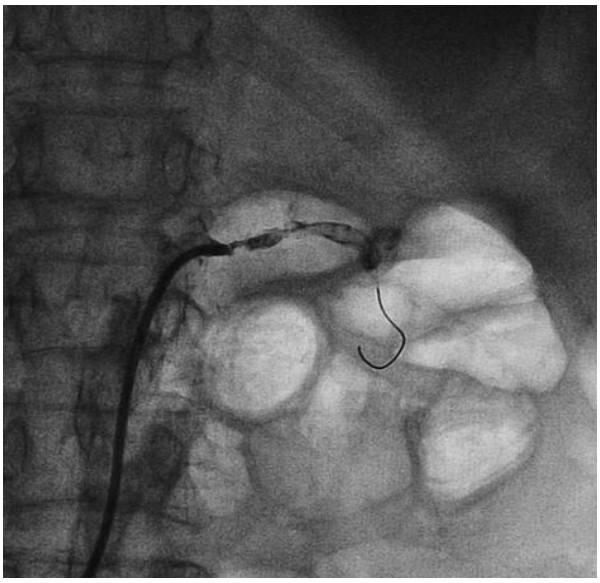
Достаточно ярким примером нефропротекции и предупреждения необратимости изменений в почках (сморщивания) может служить проведение рентгенваскулярного вмешательства со стентированием почечной артерии и проведением локального тромболизиса у 11 пациентов с тромбозом почечной артерии единственно функционирующей почки. Для назначения адекватного лечения было необходимо установление причины анурии, которая не была ясна. Как правило, больные были направлены в реанимационный центр нефрологом для диализного лечения с диагнозом острый интерстициальный нефрит. Сроки анурии составили от 5 до 7 суток. Все пациенты были старше 58 лет и имели анамнез хронического заболевания сердечно-сосудистой системы с гипертензией, эпизодами нарушения ритма, преходящими нарушениями мозгового и коронарного кровообращения. У всех пациентов был нерезко выраженный, но стойкий болевой синдром в нижней части спины. На выполненном до поступления в центр УЗИ не было выявлено расширения чашечно-лоханочной системы почек, что свидетельствовало о беспрепятственном оттоке мочи и не могло объяснить наличие боли в пояснице. Уточнить диагноз быстро и неинвазивно позволило проведение УЗИ в режиме импульсноволновой допплерографии. Было выявлено наличие единственной функционирующей почки (вторая была либо сморщена, либо отсутствовала), в которой не визуализировался кровоток, начиная с основного ствола почечной артерии. На основании этих данных был заподозрен диагноз тромбоза основного ствола почечной артерии.

Таким образом, поводом к назначению УЗИ почек в режиме допплеровского картирования послужил характерный анамнез заболевания с

гипертензией, эпизодами нарушения ритма, преходящими нарушениями кровообращения в сердце и головном мозге, а также ноющими болями в поясничной области.

Для проведения ренографии и дальнейших манипуляций больные на несколько часов переводились в отделение кардиохирургии ДОКТМО. Катетеризация почечной артерии выполнялась через бедренную артерию, а при хронической инфраренальной окклюзии через периферическую артерию (плечевую в локтевой ямке). Проводилась тромбоаспирация, селективный тромболизис (актилизе 100 мг), баллонная ангиопластика, стентирование почечной артерии (3). Для устранения повреждающего действия рентгенконтрастных средств на почечную паренхиму использовали ацетилцистеин, который вводили пациентам на протяжении последующих 1-2 суток. Непосредственно после проведения вмешательства выполнялась также гемодилюция: 0,9 % NaCl 1,0 мл/кг/ч и ощелачивание плазмы 4,2 % раствором соды-буфер 1мл/кг/ч с учетом темпа восстановления диуреза. Этапы рентгенваскулярного вмешательства с восстановлением почечного кровотока представлены на рисунке 5.3.

После удаления тромба больные возвращались в ОИТ под наблюдение специалистов отделения активных методов детоксикации, где продолжалось внутривенное введение гепарина в дозе от 600 до 800 Ед/ч под контролем показателей коагулограммы (целевой уровень АЧТВ – 60-80 с). Гепаринотерапию сочетали с приемом клопидогреля (75 мг/сут). Варфарин назначали в стадии восстановления диуреза. При достижении целевых значений МНО (2,5-3,5) гепарин отменяли.

1.  2. 

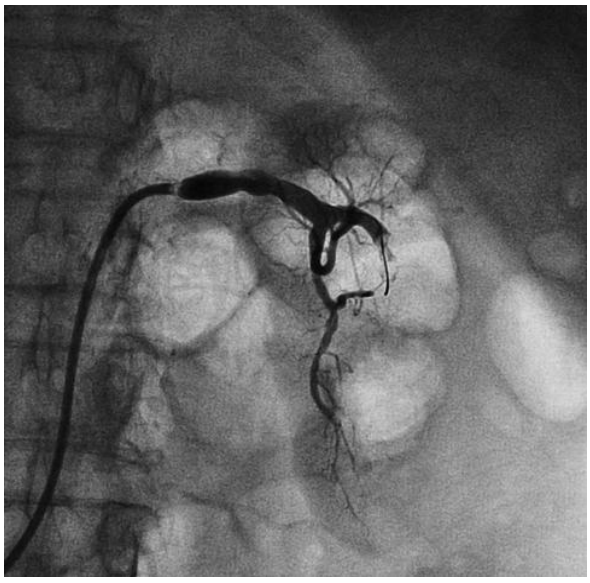
3.  4.

Рисунок 5.3. Реонграммы больной П., 58 лет (7 суток анурии), которые демонстрируют восстановление кровотока после катетеризации левой почечной артерии и локального тромболизиса

У двух пациенток с распространенным процессом (тромбоз брюшного отдела аорты, тромбоз подвздошной артерии и тромбоз основного ствола почечной артерии), которые нерегулярно принимали варфарин и клопидогрель, эпизод анурии через несколько месяцев повторился. В течение 1-2 суток они самостоятельно обратились за помощью в ОИТ ДОКТМО. При допплерографии почек подтвержден диагноз ретромбоза основного ствола почечной артерии. Повторный тромболизис, тромбоаспирация и баллонная ангиопластика привели к восстановлению диуреза в течение ближайших часов.

Уровень мочевины и креатинина плазмы в этих случаях повысился незначительно: 16 ± 3 ммоль/л и 243 ± 21 мкмол/л соответственно.

Рисунок 5.4. До тромбоаспирации и локального тромболизиса. Катетер проведен в правую почечную артерию

Рисунок 5.5. Восстановление проходимости правой почечной артерии единственно функционирующей почки, больной Ш., 73 года

У всех пациентов функция почек восстановилась без проведения гемодиализного лечения. В ОИТ больные находились до стойкого снижения

уровней мочевины и креатинина плазмы и прекращения гепаринотерапии. Ни один больной не умер. 30-дневная выживаемость составила 100 %.

Такая быстрая и стойкая нормализация функционирования почек позволила сделать вывод о том, что у большой части пациентов с тромбозом почечной артерии единственно функционирующей почки, ОПП является истинно преренальным. Объяснить это можно формированием коллатерального коркового кровообращения и сохранения таким образом канальцевого аппарата почек, способного выполнять свои функции. При этом длительные сроки анурии не должны останавливать попытку восстановления проходимости почечной артерии путем рентгенваскулярного вмешательства. На рисунках 5.4. и 5.5. представлена ренограмма больного с 5-ти суточной анурией, вследствие тромбоза правой почечной артерии в области ее стеноза. До и после выполнения локального тромболизиса и ангиопластики.

Выполнение нефропротекции и предупреждение необратимых изменений в почках (сморщивание) в группе больных с тромбозом почечной артерии стало возможным благодаря прицельному (на основании клинической картины и анамнеза заболевания) назначению УЗИ почек в режиме допплеровского картирования и установлению диагноза. Проведение рентгенваскулярного вмешательства, которое выполнялось также по правилам нефропротекции (с гемодилюцией, ощелачиванием плазмы и введением ацетилцистеина), позволило полностью и стойко восстановить функцию почки.

Обобщая вышеуказанное, можно сделать следующее заключение:

1. УЗИ почек в режиме допплеровского картирования, как один из современных, приближенных к больному визуализационных методов диагностики, позволяет быстро, с минимальным риском осложнений и высокой точностью установить диагноз тромбоза почечных артерий. УЗИ почек в обычном режиме является неинформативным при такой патологии;
2. Факторами риска для острого нарушения почечного кровотока в результате тромбоза почечных артерий являются: атеросклероз, гипертоническая болезнь, постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий,

злокачественные опухоли, пожилой возраст. В анамнезе у всех больных зарегистрированы инфаркт миокарда или преходящее нарушение мозгового кровообращения;

3. Эндоваскулярное вмешательство, включающее селективный тромболизис, тромбоаспирацию и баллонную ангиопластику при доказанном тромбозе почечной артерии единственно функционирующей почки, является целесообразным независимо от длительности анурии. Высокие цифры креатинина в этом случае не являются противопоказанием для введения рентгенконтрастного вещества. Такая нефропротективная терапия является органосохраняющей, предотвращает сморщивание почки и необходимость в программном гемодиализе, обеспечивая хорошее качество жизни крайне тяжелой группе пациентов.

Таким образом, индивидуальная тактика интенсивной терапии в этой группе больных включала все этапы, начиная от уточнения причины ОПП, оценки тяжести и, заканчивая целенаправленным вмешательством с соблюдением правил нефропротекции.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции у больных преренальной группы вследствие потерь воды и электролитов

Наблюдали 32 больных с ОПП, развившемся вследствие потери воды и электролитов. У 29 из них причиной обезвоживания были рвота и/или понос вследствие сальмонеллеза (4), пищевой токсико-инфекции (8), панкреатита (5), гастроэнтерита на фоне приема грибов (7), рубцового стеноза выхода из желудка (5). 3 пациента были доставлены с тепловым ударом (интенсивная работа при высокой температуре). В 50 % случаев имело место сочетание фаторов риска развития ОПП.

У 80% пациентов были выявлены признаки сгущения крови: Ht 59 ± 3,1; Нв 168 ± 5,2; Эр. – 5,9 ± 0,3 т/л. Особенностями дизэлектролитемии являлись низкие цифры в плазме крови: натрия – 110 ± 4,2 ммоль/л, хлора – 79 ± 3,1

ммоль/л, калия 2,6 ± 0,3 ммоль/л. 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 допплерографией, при необходимости КТ органов брюшной полости, фиброгастроскопия. Ретроспективно пациентов разделили на 2 подгруппы по степени нарушения артериального почечного кровотока. По данным допплерографии у 23 пациентов не было выявлено тяжелых нарушений артериального почечного кровотока. Хотя Vps было ниже нормы и составило 58 ± 2,3 см/сек, Ved существенно не снижалось, в среднем составило 20 ± 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 ± 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 – 8 мл/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 клизмой дважды в сутки. При этом в течение 24 часов произошло снижение уровней мочевины в среднем на 10,0 ± 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 допплерографии. Vps и Ved были снижены в сравнении с данными в контрольной группе до 52,0 ± 2,3 и 11,1 ± 1,3 см/сек соответственно. RI

составил 0,79 ± 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 %.

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 дизэлектролитемии, так и необходимостью оперативного вмешательства с целью восстановления функции других органов и прекращения их повреждающего влияния на почки.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции у больных с ренальным ОПП (токсическая нефропатия)

Самую большую подгруппу ренального ОПП составили пациенты с токсической нефропатией (57).

Последние годы токсическое поражение почек ядовитыми веществами (соли тяжелых металлов, хлорированные углеводороды, прижигающие яды, суррогаты алкоголя) у пациентов с ОПП, поступивших в ОИТ ДОКТМО стало встречаться реже. Таких пациентов за время исследования было 15. Состояние при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым. При оценке по шкале SAPS составило 8 баллов. У всех больных при поступлении выявлены полиорганные нарушения: отек легких и явления дыхательной недостаточности (14), печеночная недостаточность (12), гастроэнтеропатия (15), энцефалопатия (15).

При исследовании почечного артериального кровотока методом допплерографии 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 ± 0,34нг/мл (13,6 ± 0,8 в контрольной группе), что было достоверно выше цифр в группах субренального и преренального 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 допплерографии восстановились в течение 2-3 недель и не отличались достоверно от показателей контрольной группы.

Одним из наиболее частых и опасных нарушений у больных с токсической нефропатией были геморрагические осложнения. Обусловлены они были, с одной стороны, повреждением целостности слизистых оболочек, вследствие воздействия на них прижигающих ядовитых веществ (кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, хлорированные углеводороды, суррогаты алкоголя) и компенсаторного выделения через них мочевины и других токсических веществ эндо- и экзогенной природы. С другой - нарушениями в системе гемостаза, как в сосудисто-тромбоцитарном звене, так и по причине дефицита синтеза факторов коагуляции, особенно при сочетании с печеночной недостаточностью. Кроме того, проведение гемодиализа и других эфферентных методов, введение антикоагулянтов усугубляло ситуацию. Наиболее часто развивались пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения, реже носовые и кровотечения из травмированных органов. У одной больной наблюдали маточное кровотечение, у одного пациента – из раны в месте стояния трахеостомической канюли. По срокам возникновения геморрагических осложнений у анализируемых пациентов можно было выделить 2 группы: 1-я – с кровотечениями в первую неделю заболевания (ранние кровотечения); 2-я – развитие кровотечений через 2-3 недели от начала заболевания в стадии восстановления диуреза и в фазе полиурии на фоне продолжающегося диализного лечения (поздние кровотечения). В 1-ю группу вошли пациенты, риск развития кровотечения у которых обусловлен повреждением слизистой оболочки полости рта и верхних отделов желудочно-кишечного тракта при отравлении прижигающими ядами и солями тяжелых металлов, а также больные с печеночно-почечной недостаточностью. По природе геморрагических осложнений эта группа не была однородна, т.к. в случаях отравлений прижигающими ядами источником кровотечения были участки деструкции слизистой, непосредственно поврежденной при контакте с веществом на фоне гиперкоагуляции. Дефицит синтеза факторов при сопутствующей печеночной недостаточности и тромбоцитопения определяли системный коагулопатический характер геморрагии: кровоточили места

инъекций, отмечались носовые, уретральные, маточные и желудочно-кишечные кровотечения. Причины развития кровотечений у пациентов 2-й группы были еще более разнообразными. Характерно, что нарушения в системе гемостаза (часто упоминающиеся в числе основных факторов) нельзя назвать ведущими в формировании геморрагических осложнений у больных с ренальным ОПП. Доказательством этому может служить факт отсутствия кровотечений даже при значительной гипокоагуляции в первую неделю заболевания у больных с неповрежденными слизистыми оболочками и их развитие на фоне нормо- и гиперкоагуляции спустя 10-14-е суток заболевания. Это явление подчеркивает важность других механизмов в развитии поздних кровотечений, а именно: наличие дефекта слизистой, повышение сосудистой проницаемости и энергичное размывание тромбов в сосудах при проведении гемодиализа. Таким образом, с нашей точки зрения целесообразно выделить следующие наиболее весомые причины возникновения поздних кровотечений у больных с ОПП (перечисление по мере убывания значимости фактора):

1. Повреждение целостности слизистых оболочек (отторжение поврежденных прижигающими ядами участков, стрессовые язвы) и повышение сосудистой проницаемости вследствие эндотоксикоза.
2. Необходимость введения антикоагулянтов во время гемодиализа, несмотря на наличие противопоказаний.
3. Изменение внутрисосудистой гидродинамики при подключении больного к аппарату «Искусственная почка» (изменение скорости кровотока, вязкости крови, гидростатического давления).
4. Развитие «гемодилюционной коагулопатии» на фоне анемии и снижения гематокрита.
5. Артериальная гипертензия и увеличение пульсового давления.
6. Нарушения в системе гемостаза.

Чем раньше было диагностировано кровотечение и начата интенсивная терапия, тем больше шансов было остановить его без необратимых последствий. Как правило, кровотечения легко диагностировались будучи

наружными. При этом наблюдали рвоту «кофейной гущей», стул типа «мелена» или просто появление крови из носовых ходов, влагалища и т.д. В случаях, когда кровь истекала в тонкий кишечник или внутрилегочно или в перикард, кровотечение явно не проявлялось. В таких случаях ранними признаками начавшегося кровотечения были необъяснимая тахикардия, гипотония, снижение сатурации кислорода. И лишь через часы или даже сутки мы могли видеть наружные признаки кровотечения. При подозрении на начавшееся кровотечение контролировали в динамике уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов. Для уточнения локализации источника кровотечения выполнялись лечебно-диагностические мероприятия: фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия, бронхоскопия, рентгенография легких, УЗИ и КТ внутренних органов. С учетом вышеизложенного, была составлена дифференцированная программа профилактики и лечения геморрагических осложнений. Все проводимые лечебные мероприятия были условно разделены на местные и общие. «Условно» потому, что некоторые препараты, применяющиеся местно, обладают системными эффектами (транексамовая кислота, памба), в то же время используемые per os и парентерально средства своей точкой приложения имеют определенный в узком смысле «locus morbi» (гистамин- 2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы при стрессовых язвах).

1. Местное лечение: а) желудочно-кишечные кровотечения; при обнаружении единичных дефектов слизистой по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) или фиброколоноскопии выполнялся эндоскопический гемостаз. Однако, в большинстве случаев были выявлены множественные кровоточащие дефекты слизистой, которые невозможно было коагулировать. В таких случаях проводили назогастральный зонд и через него выполняли промывание желудка ледяной водой с добавлением адреналина или норадреналина, местно вводили аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту, памбу (парааминобензойная кислота). Для профилактики повторных кровотечений применяли препараты витамина Р

(кверцетин), блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов (фамотидин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол), обволакивающие (альмагель) и вяжущие (0,5-2 % раствор танина) средства; б) при развитии гемоторакса или гемоперикарда выполнялась пункция и дренирование полостей; в) при носовых кровотечениях – проводили переднюю и заднюю тампонаду с гемофобином, дициноном гемостатической губкой, транексамовой кислотой (трансамча , циклокапрон, капрон, тугина).

2. Общая гемостатическая терапия. При кровотечениях, развившихся вследствие дефицита факторов свертывания, основное направление терапии было заместительное. Коррекция содержания факторов свертывающей системы проводилась, в основном, за счет переливания свежезамороженной плазмы, криопреципитата и назначения витамин К-содержащих препаратов (викасол или фитоменадион). Обязательным считали переливание донорской эритроцитарной массы малых сроков хранения, так как больные с ОПП, находящиеся на диализном лечении очень чувствительны к анемии и гипоксии. Быстрый эффект наблюдали после внутривенного введения естественных и искусственных ингибиторов протеаз (антагозан, памба). При явлениях нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вводили дицинон (этамзилат натрия) в суточной дозе – 8-12 мл, аскорбиновую кислоту (до 1,0 г в сутки). Во всех случаях вводили препараты кальция. Наиболее эффективными (в 94 % случаев) при лечении поздних фибринолитических кровотечений оказались препараты транексамовой кислоты – циклокапрон, капрон, экзацил, трансамча, тугина. Однако, длительное применение этих препаратов, особенно дважды в сутки, в дозе более 3г в день, приводило к нарастанию дыхательной недостаточности. В последние годы, при рецидивирующих, массивных геморрагических осложнениях с успехом применяли концентрат протромбинового комплекса человека – препарат октаплекс, 500 МЕ, в/в медленно со скоростью 1мл/мин. Доза и частота введения зависели от МНО, массивности и рецидивирования кровотечения. Осложнений, в виде сосудистых тромбозов или усугубления

дыхательной недостаточности в этих случаях практически не наблюдали. При проведении диализного лечения учитывали возможность негативного влияния измененийвнутрисосудистой гидродинамики на микроциркуляцию слизистых оболочек. Антикоагуляция осуществлялась введением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, как болюсно, так и инфузоматом. По окончании гемодиализа проводили нейтрализацию антикоагулянта протамина сульфатом, вводили этамзилат натрия, хлористый кальций, викасол. Коррекция гиперкоагуляции у больных с токсической нефропатией заключалась во введении дезагрегантов (трентал 3–4 мг/кг в сутки, курантил 0,01–0,08 мг/кг в сутки, эуфиллин 4 мг/кг в сутки). При угнетении фибринолитической активности вводили компламин (ксантинола никотинат) в дозе 10–15 мг/кг сутки в течение 4–6 дней.

Такая тактика профилактики и коррекции геморрагических осложнений являлась нефропротективным мероприятием. Предупреждение геморрагического шока, ухудшения показателей системной гемодинамики (снижение сердечного индекса и рост общего периферического сопротивления), тяжелой анемии позволяло избежать колебаний почечного кровотока и вторичного повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек. Показатели почечной гемодинамики по данным допплерографии восстановились в течение 2-3 недель и не отличались достоверно от показателей контрольной группы. Нередко кровотечения развивались уже в стадии восстановления диуреза, однако повторное снижения темпа мочеотделения наблюдали лишь в одном случае. Эти осложнения были характерны для всех пациентов с ОПП. Поэтому вышеуказанная тактика интенсивной терапии и предупреждения геморрагических осложнений может служить моделью проведения интенсивной терапии и нефропротекции во всех группах ОПП.

В нашем исследовании токсическая нефропатия была представлена также пациентами с ОПП вследствие приема лекарственных препаратов (42). Особенно часто, более чем в 70 % случаев, лекарственная нефропатия развивалась у пациентов с исходно неустранимыми факторами 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 мелкоточечных 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 рентгенваскулярной терапии привело к увеличению количества рентгенконтрастных исследований, как в нашей клинике, так и на предыдущих этапах, проведение нефропротективных мероприятий способствовало уменьшению количества больных с рентенконтрастным 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 некорригируемых факторов риска развития ОПП. Такими факторами являлись: хроническое заболевания 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/час. В случае ургентной ситуации, непосредственно перед рентгенваскулярным исследованием вводили 400 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и 100 мл 4,2 % раствора соды-буфер. При возможности, было рекомендовано также продолжение гемодилюции 0,9 % раствором хлорида натрия на протяжении рентген – контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/час. Пациентам с темпом диуреза менее 0,3 мл/кг/час, явлениями легочно-сердечной недостаточности, гемодилюцию и ощелачивание плазмы начинали немедленно после проведения рентген-контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/час на протяжении 8-12 часов. Больным с гипернатриемией ощелачивание плазмы не проводили. Было рекомендовано также внутривенное введение ацетилцистеина 10 мг/кг (2 ампулы по 300 мг в 20 мл физиологического раствора) внутривенно струйно в течение 5 минут до вмешательства и 10 мг/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.

В последний, 2014 год исследования было зарегистрировано меньше пациентов (4) с лекарственным ОПП, в том числе, благодаря целенаправленной консультативной помощи и профилактической нефропротекции.

Таким образом, при неоходимости назначения того или иного лекарственного препарата нефропротекция заключается в оценке риска развития ОПП у каждого пациента, которому планируется 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 относятся следующие: рассмотреть альтернативный метод лечения или исследования без применения нефротоксичного препарата; использовать наименьшую возможную дозу лекарственного препарата (антибиотика, контраста); корригировать дегидратацию, анемию, гипотонию; обеспечить гемодилюцию, антидотную терапию; провести активную детоксикацию (ранний гемодиализ, плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови).

Летальность в группе токсической ОПП составила 15,8 %. 30 – дневная выживаемость 85 %.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции у больных с субренальным ОПП

В исследование включены 39 пациентов с субренальным ОПП.

Наиболее частыми причинами субренального ОПП были: мочекаменная болезнь (18), сдавление мочевыводящих путей опухолью (13), ретроперитонеальный фиброз (4), повреждение или вовлечение в инфильтрат мочеточников после операций на малом тазу, чаще в акушерско-гинекологической практике (4).

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, по возможности с допплеровским 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 допплерографии у 87 % пациентов выявлены нерезко выраженные нарушения почечной гемодинамики. Пиковая систолическая скорость была снижена до 64,01 ± 0,25 см/сек, конечная диастолическая скорость составила 20,3 ± 0,3 см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило 3,12 ± 0,08, индекс резистентности был повышен до 0,69 ± 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 ± 0,42 нг/мл (13,6 ± 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, мочевина 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. Диализное лечение потребовалось 5 пациентам в связи с формированием терминального гидронефроза. Летальность составила 5,1 % .

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.

В заключение отметим, что препараты, которые использовались для нефропротекции, в каждом конкретном случае предупреждали осложнения, способные усугубить повреждение почек. Например, геморрагические осложнения предупреждали введением препаратов, защищающих слизистую желудочно-кишечного тракта: блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол), обволакивающие (альмагель), вяжущие (0,5-2 % раствор танина) средства; кардиоренальные взаимоотношения оптимизировали введением мочегонных препаратов, препаратов, улучшающих пропульсивную способность сердечной мышцы и.т.д. Так, «петлевые» диуретики (фуросемид, торасемид, ксипамид, этакриновая кислота) назначали преимущественно пациентам с преренальным, а также ренальным ОПП. По понятным причинам при субренальном ОПП любые классы диуретических препаратов были противопоказаны. Нефропротективный эффект петлевых диуретиков при ОПП был обусловлен их фармакологическими свойствами и способностью перераспределять кровоток «в пользу почечного». Так, ингибирование активного транстпорта натрия в восходящей части петли Генле петлевыми диуретиками, снижает потребление кислорода клетками почечных канальцев, в результате чего уменьшается ишемическое повреждение канальцев. При ренальном ОПП введение фуросемида (торасемида) может ускорить восстановление за счет более интенсивного «вымывания» некротического (миоглобинурия, гемоглобинурия) детрита, блокирующего просвет канальцев, что приводит к снижению реноваскулярного сопротивления и увеличению почечного кровотока.

При кардиоренальном синдроме, сопровождающемся недостаточностью кровообращения в малом и большом круге, рассчитывали на быструю коррекцию водных нарушений и увеличение сердечного выброса за счет натрийуретического и диуретического эффекта препаратов. При условии гиперкалиемии, практически всегда развивающейся при ОПП,

калийуретическое действие петлевых диуретиков являлось жизненноважным в интенсивной терапии. Кроме того, эффект фуросемида и торасемида был связан с непосредственным (фармакологическое свойство) расширяющим действием на периферические сосуды и снижением общего периферического сопротивления. Особенностью ксипамида, в силу угнетения реабсорбции в дистальном отделе канальцев, являлось быстрое и мощное увеличение диуреза при преренальном (кардиоренальный, гепаторенальный синдром) ОПП. Этакриновую кислоту (урегит) целенаправленно использовали как мощный диуретик у пациентов с недостаточностью кровообращения и выраженных, плотных «нижних» отеках у пациентов с преренальным ОПП. Таким образом, назначение диуретиков позволяло контролировать водный баланс, жизнеопасную гиперкалиемию и, в ряде случаев, перевести олигурическое ОПП в неолигурическое. Это давало возможность расширить инфузионную терапию и ввести необходимые препараты, корригировать легочно-сердечную недостаточность, избежать ИВЛ или сократить ее длительность. Четкие показания, короткие сроки применения диуретиков, отказ от использования нефармакопейных доз позволили предотвратить развитие ото- и нефротоксичности у наших пациентов.

При гепаторенальном синдроме нефропротекторное действие оказывали верошпирон (калийсберегающий диуретик) и допамин. Препараты способствовали перераспределению кровотока и улучшали клубочковую фильтрацию.

Часть препаратов непосредственно способствовало улучшению почечного кровотока. Так, допамин использовали для защиты почек от повреждения на основании его фармакологических свойств. Малые дозы 1-3 мкг/кг/мин обеспечивают вазодилятацию почечных артериол, увеличение СКФ, натрийуреза и диуреза. Применяли преимущественно при преренальных формах ОПП. Обязательно выполняли «допаминовую пробу» в течение суток для оценки эффективности и безопасности препарата. В случае отсутствия увеличения суточного диуреза препарат отменяли. При развитии побочных

явлений (тахикардия, чувство сжатия за грудиной, беспокойство пациента) либо индивидуально уменьшали дозу препарата либо отказывались от его введения.

Ксантинола никотинат, эуфиллин препараты повышающие фибринолитическую активность крови; их использование обеспечивает разрушение агрегатов форменных элементов крови и микротромбов в системе почечных капилляров, улучшение реологических свойств крови, увеличение сердечного выброса, снижение общего периферического сопротивления. С этой же целью применяли дипиридамол как антитромбоцитарный препарат. Это способствовало восстановлению почечного кровотока, укорочению периода олигоанурии и. таким образом, улучшению исхода ОПП.

Нефропротективная терапия назначалась с учетом всех предложенных методов диагностики и клинической ситуации в каждом конкретном случае.

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 H_2–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.).

Интенсивная терапия во всех трех группах основывалась на общих принципах лечения ОПП. Консервативная терапия сочеталась с гемодиализом и другими активными методами детоксикации. Особенности нефропротекции определялись вариантом и непосредственной причиной ОПП.

Такой алгоритм индивидуальной интенсивной терапии с нефропротекцией позволил улучшить результаты лечения пациентов с ОПП.

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

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.). На представленном рисунке 5.7. – явления регенерации с формированием многорядного эпителия в канальцах.

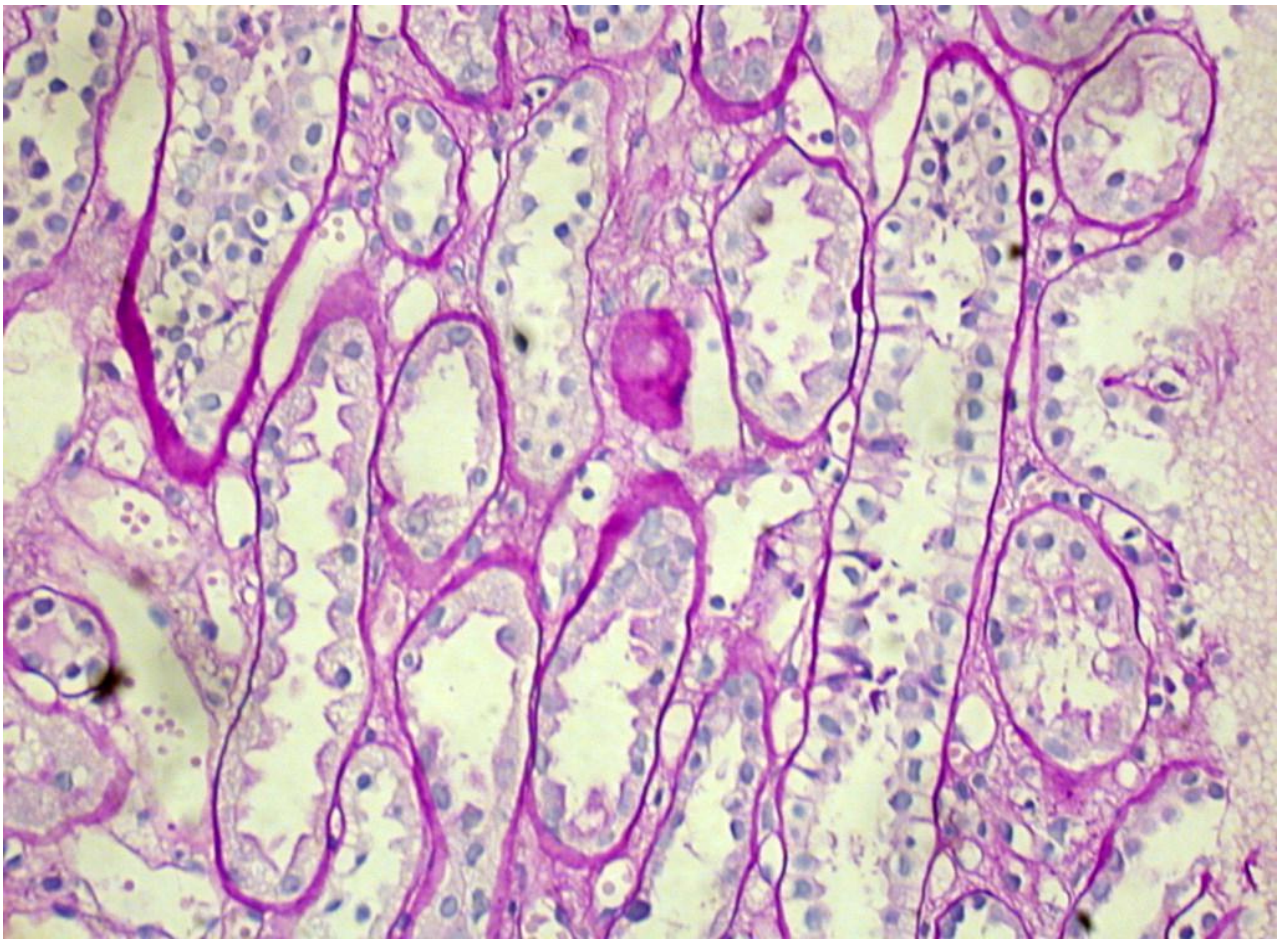


Рисунок 5.7. Регенерация эпителия канальцев. PAS, x400

Длительность олигоанурии в основной группе составила 14,3 ± 0,9 суток, в группе сравнения 22.6 ± 1,2 суток. Полное восстановление функции почек (нормализация скорости клубочковой фильтрации или повышение ее до исходного уровня) наблюдали у 89,2 % пациентов с ОПП. На момент выписки из ОИТ стойкое восстановление функции почек было у 68 % пациентов. Дальнейшее лечение в отделениях нефрологии или терапии в течение трех недель обеспечило полное восстановление функции у всех этих больных.

10,8 % пациентов не восстановили полностью функцию почек и продолжили лечение заместительной почечной терапией или была выполнена трансплантация почки. Это были пациенты с ОПП на фоне ХПН или с трансформацией ОПП в ХПН.

Таким образом, комплексная диагностика с использованием данных допплерометрии почечного кровотока, уровня биомаркера повреждения почечных канальцев s-NGAL позволила уточнить непосредственную причину ОПП. Установление варианта и непосредственной причины ОПП обеспечило подбор индивидуальной программы интенсивной терапии с нефропротекцией. Это позволило в наиболее краткие сроки восстановить функцию почек и предотвратить прогрессирование полиорганных нарушений. Такая оптимизация оказания помощи больным с ОПП привела к снижению летальности и улучшению качества жизни пациентов с ОПП.

ГЛАВА 6
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ с ОПП

С целью оценки влияния на исход и особенности лечения ОПП был проанализирован ряд факторных признаков, которые потенциально могли иметь влияние на результаты лечения. При проведении многофакторного анализа были рассмотрены результаты лечения 106 пациентов, у 14 из которых было ОПН средней тяжести, у 16 – тяжелое ОПН, у 76 больных зафиксирована крайне тяжелая форма ОПН (длительность олигоанурии более трех недель). Была поставлена задача выявления факторных признаков, связанных с результатами лечения больных ОПП, оценить степень и направление влияния этих факторных признаков на полученные результаты.

При проведении анализа использовался метод построения многофакторных математических моделей. Для предотвращения переобучения моделей и проверки их адекватности, все наблюдения (с использованием генератора случайных чисел) были разделены в 2 множества: обучающее (использовалось для расчета параметров модели, 76 случаев) и подтверждающее (использовалось для проверки адекватности модели на новых данных, 30 случаев).

В качестве факторных признаков при построении математических моделей анализировались 18 показателей: возраст, пол, модуль (вариант) 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 интенсивной терапии с нефропротекцией до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась), проведение интенсивной терапии с

нефропротекцией 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.

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 ОПП); 4) необходимость заместительной почечной терапии (гемодиализ); и 5) количество гемодиализов (показатель тяжести ОПП). Далее представлен детальный анализ влияния основных факторных признаков на результаты лечения больных с ОПП.

Анализ риска развития длительной олигоанурии

Одной из главных целей успешного лечения ОПП является уменьшение длительности олигоанурии. Чем быстрее восстанавливается диурез, тем меньше опасность развития тяжелых полиорганных нарушений и формирования необратимых изменений в почках. Длительность стадии ОА определяет тяжесть ОПП. Мы оценили влияние различных факторов на длительность олигоанурии.

При проведении анализа риска развития длительной олигоанурии (длительной считалась продолжительность более 5-и суток) на первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на 16 факторных признаках: возраст, пол, модуль ОПП (преренальный, ренальный, субренальный), 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 нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась), проведение 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.

Чувствительность модели на обучающем множестве составила 90,0 % (95 % ДИ 78,5 % – 97,4 %), специфичность – 91,7 % (95 % ДИ 80,1 % – 98,5 %). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 71,4 % (95 % ДИ 43,3 % – 92,6 %), специфичность – 93,8 % (95 % ДИ 75,4 % – 100 %).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском развития длительной олигоанурии, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода ГА. В результате проведения анализа было отобрано 3 факторных признака: вариант ОПП (преренальный – 1, ренальный – 2, субренальный – 3) (X1), проведение нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась) (X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X3). На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска развития длительной олигоанурии. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 85,0 % (95 % ДИ 72,0 % – 94,5 %), специфичность – 77,8 % (95 % ДИ 62,4 % – 90,0 %). На подтверждающем множестве чувствительность этой модели составила 64,3 % (95 % ДИ 35,8 % – 100 %), специфичность – 81,3 % (95 % ДИ 57,1 % – 96,7 %).

Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различаются ($p = 0,20$ и $p = 0,93$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для оценки значимости 3-х выделенных из общего числа 16-и факторных признаков и оценки адекватности построенных моделей прогнозирования риска развития длительной олигоанурии при проведении лечения больных с ОПП, был использован метод сравнения ROC-кривых моделей (рисунок 6.1).

При проведении анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на всех 16 факторных признаках составила $AUC_1 = 0,94 \pm 0,02$, для линейной нейросетевой модели, построенной на 3-х выделенных факторных признаках – $AUC_2 = 0,84 \pm 0,04$.

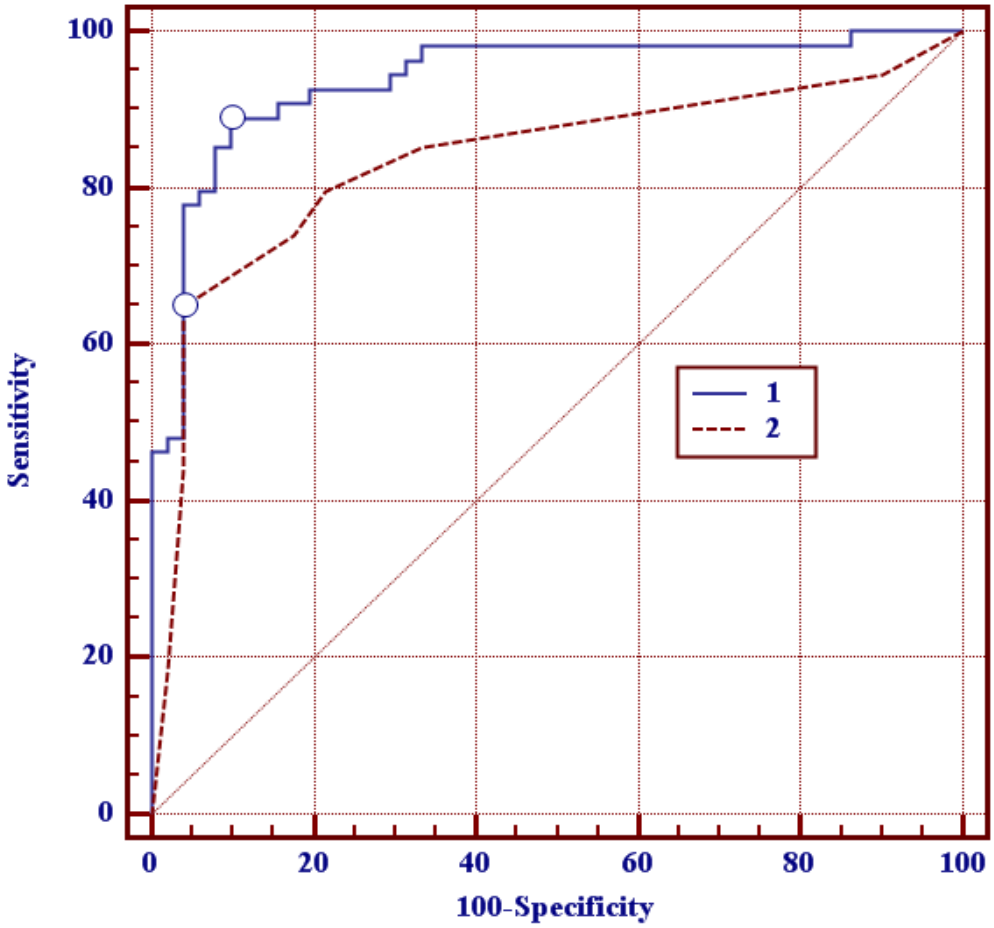


Рисунок 6.1. ROC-кривые моделей прогнозирования риска развития длительной олигоанурии при лечении больных с ОПП (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 16 факторных признаках, 2 – линейная нейросетевая модель, построенная на 3-х выделенных факторных признаках

Таким образом, уменьшение числа факторных признаков от 16-и до 3-х не приводит к существенному изменению прогностических качеств модели, что указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (вариант ОПП (преренальный – 1, ренальный – 2, субренальный – 3) (X1), проведение нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась)

(X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X3) для прогнозирования риска развития длительной олигоанурии.

Для выявления силы и направленности влияния 3-х выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна (χ^2 = 50,5 при числе степеней свободы k = 4, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1. **Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска длительной олигурии (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b±m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 (2) vs (1)	2,2±0,7	0,001*	8,7 (2,3 – 32,9)
X1 (3) vs (1)	0,3±0,6	0,684	–
X2	–1,2±0,5	0,032*	0,3 (0,1 – 0,9)
X3	–2,8±1,1	0,014*	0,06 (0,01 – 0,56)

Примечание: * – отличие от 0 является статистически значимым, p<0,05

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при ренальном варианте ОПП (2) риск развития длительной олигоанурии (p = 0,001) повышается, ОШ = 8,7 (95% ДИ 2,3 – 32,9), по сравнению с преренальным (1) вариантом ОПП. Установлено, что риск развития длительной олигоанурии статистически значимо (p = 0,032) снижается при проведении нефропротекции до поступления в ОИТ, ОШ = 0,3 (95 % ДИ 0,1 – 0,9). Также выявлено снижение (p = 0,014) риска развития длительной олигоанурии при проведении ранней нефропротекции в ОИТ, ОШ = 0,06 (95 % ДИ 0,01 – 0,56).

Выделено 3 факторных признака, связанных с риском развития длительной олигоанурии: вариант ОПП (преренальный – 1, ренальный – 2, субренальный – 3) (X1), проведение нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не

проводилась, 1 – проводилась) (X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X3). Чувствительность этой модели составила 64,3 % (95 % ДИ 35,8 % – 100 %), специфичность – 81,3 % (95 % ДИ 57,1 % – 96,7 %).

Установлено, что риск развития длительной олигоанурии при ренальном варианте ОПП повышается (p = 0,001), ОШ = 8,7 (95 % ДИ 2,3 – 32,9), по сравнению с преренальным (1) вариантом 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 нефропротекция в ОИТ риск развития длительной олигоанурии (p = 0,014) снижается, ОШ = 0,06 (95 % ДИ 0,01 – 0,56).

По данным нейросетевого моделирования, основными факторами, влияющими на длительность стадии олигоанурии являются: вариант 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, способствует укорочению длительности ОА. Это подтвержает 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 допплерометрия, ренография и др.) в полной мере невозможно.

Анализ риска необходимости проведения гемодиализа (ГД)

Тяжесть ОПП определяется длительностью олигоанурии. Чем длительнее эта стадия, тем выше вероятность необходимости проведения заместительной почечной терапии, гемодиализа. 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, гипернатриемий; 3) гастроэнтеропатия; 4) энцефалопатия. Таким образом, необходимость проведения диализной терапии свидетельствует о формировании тяжелого ОПП.

При проведении анализа риска необходимости использования ГД для проведения лечения больных с ОПП, на первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на тех же 16 факторных признаках. После обучения модели и выборе оптимального порога принятия/отвержения ее чувствительность на обучающем множестве составила 95,2 % (9 5 % ДИ 81,3 % – 100 %), специфичность – 90,9 % (95 % ДИ 81,7 % – 97,1 %). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 65,6 % – 100 %), специфичность – 84,0 % (95 % ДИ 66,4 % – 95,9 %).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском необходимости использования ГД, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода ГА. В результате проведения анализа было отобрано 2 факторных признака: вариант ОПП: преренальный (1); ренальный (2); субренальный (3) (X1), уровень креатинина (X2). На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска необходимости использования ГД. После обучения и выбора оптимального порога принятия/отвержения чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 81,0 % (95 % ДИ 60,5 % – 95,1 %), специфичность – 83,6 % (9 5% ДИ 72,5 % – 92,3 %). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 65,6 % – 100 %), специфичность – 84,0 % (95 % ДИ 66,4 % – 95,9 %).

Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различаются ($p = 0,71$ и $p = 0,78$, 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 необходимости использования ГД для проведения лечения больных с ОПП, был использован метод сравнения ROC-кривых моделей (рисунок 6.2).

При проведении анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на всех 16 факторных признаках составила $AUC_1 = 0{,}98 \pm 0{,}01$, для линейной нейросетевой модели, построенной на 2-х выделенных факторных признаках – $AUC_2 = 0{,}93 \pm 0{,}02$.

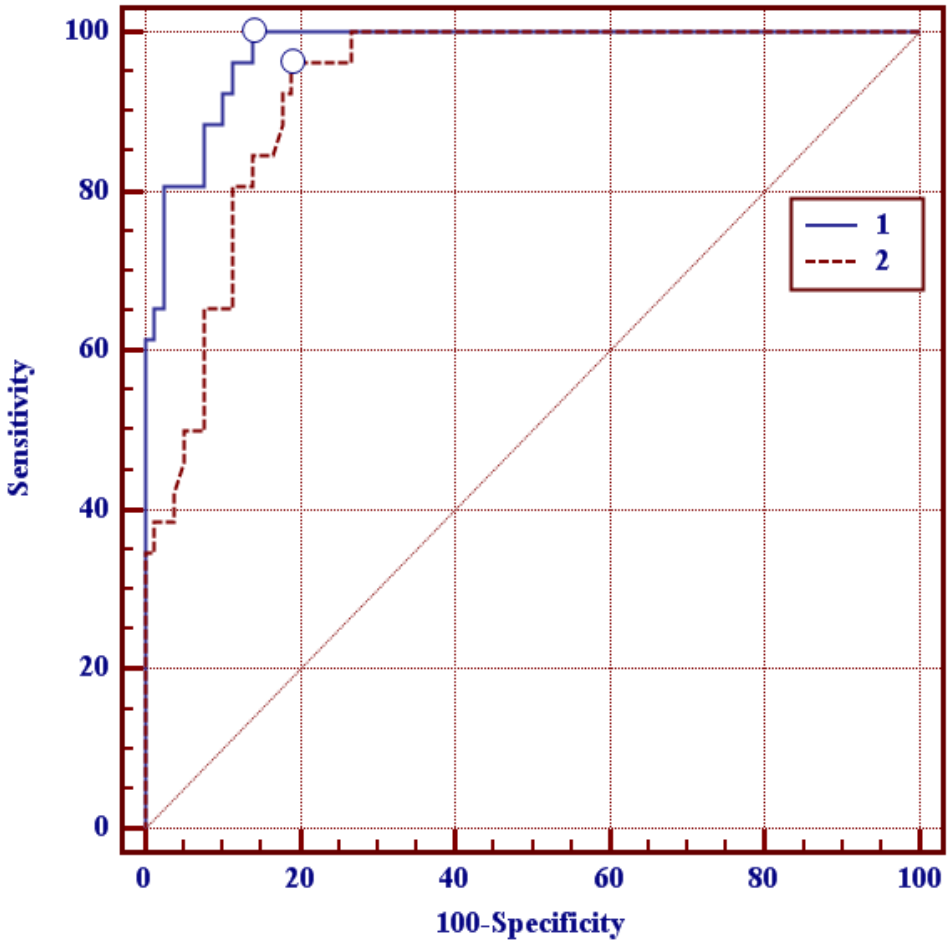


Рисунок 6.2. ROC-кривые моделей прогнозирования риска необходимости использования ГД для проведения лечения больных с ОПП (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 16 факторных 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 (вариант ОПП, уровень креатинина при поступлении) для прогнозирования риска необходимости использования ГД. Для выявления силы и направленности влияния 2-х выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна (χ^2 = 61,0 при числе степеней свободы k = 3, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в таблице 6.2.

Таблица 6.2. **Коэффициенты 2-х факторной модели прогнозирования риска необходимости использования ГД (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b±m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 (2) vs (1)	3,5±0,9	<0,001*	31,5 (5,9 – 168)
X1 (3) vs (1)	–1,3±1,7	0,415	–
X2	0,28±0,10	0,007*	1,3 (1,1 – 1,6)

Примечание: * – отличие от 0 является статистически значимым, p<0,05

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при ренальном варианте ОПП (2), риск необходимости использования ГД (p < 0,001) повышается, ОШ = 31,5 (95 % ДИ 5,9 – 168), по сравнению с преренальным вариантом ОПП (1). 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.

В результате проведения анализа риска необходимости использования ГД было отобрано 2 факторных признака: вариант ОПП (преренальный – 1; ренальный – 2; субренальный – 3; (X1), и уровень креатинина при поступлении в ОИТ (X2).

Чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 65,6 % – 100 %), специфичность – 84, 0 % (95 % ДИ 66,4 % – 95,9 %). 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 также, что при ренальном варианте ОПП (2), риск необходимости использования ГД (p<0,001) повышается, ОШ = 31,5 (95 % ДИ 5,9 – 168), по сравнению с преренальным вариантом ОПП (1). То есть, в случае раннего определения варианта ОПП и профилактике трансформации преренального и субренального повреждения почек в ренальное, потребность в проведении заместительной почечной терапии уменьшается. Раннее установление причины и варианта ОПП также позволяют провести своевременную нефропротекцию и не допустить нарастания креатинина до диализных значений.

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

Анализ риска необходимости использования большого количества ГД

Длительность диализного лечения ассоциируется с тяжестью ОПП и опасностью возникновения осложнений (например, кровотечений, которые наиболее часто развиваются на 2-3-й неделе проведения заместительной

почечной терапии). Чем длительнее диализное лечение у больного с ОПП, тем выше вероятность неполного восстановления функции (loss) почек.

При проведении анализа риска необходимости использования большого (более 2) количества ГД для лечения больных с ОПП, на первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на тех же 16 факторных признаках. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 90,6 % (95 % ДИ 77,7 % – 98,3 %), специфичность – 90,9 % (95 % ДИ 80,4 % – 97,6 %). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 87,5 % (95 % ДИ 50,6 % – 100 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 91,7 % – 100 %).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском необходимости использования большого количества ГД, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода ГА.

На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска необходимости использования большого количества ГД. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 87,5 % (95 % ДИ 73,4 % – 96,8 %), специфичность – 88,6 % (95 % ДИ 77,4 % – 96,4 %). На подтверждающем множестве чувствительность этой модели составила 100 % (95 % ДИ 78,6 % – 100 %), специфичность – 95,5 % (95 % ДИ 82,1 % – 100 %).

Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различаются ($p = 0,69$ и $p = 0,65$, 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 необходимости проведения большого количества ГД при лечении больных с ОПП, был использован метод сравнения ROC-кривых моделей (рисунок 6.3.).

При проведении анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на всех 16 факторных признаках

составила $AUC_1 = 0,99 \pm 0,01$, для линейной нейросетевой модели, построенной на 2-х выделенных факторных признаках – $AUC_2 = 0,93 \pm 0,03$.

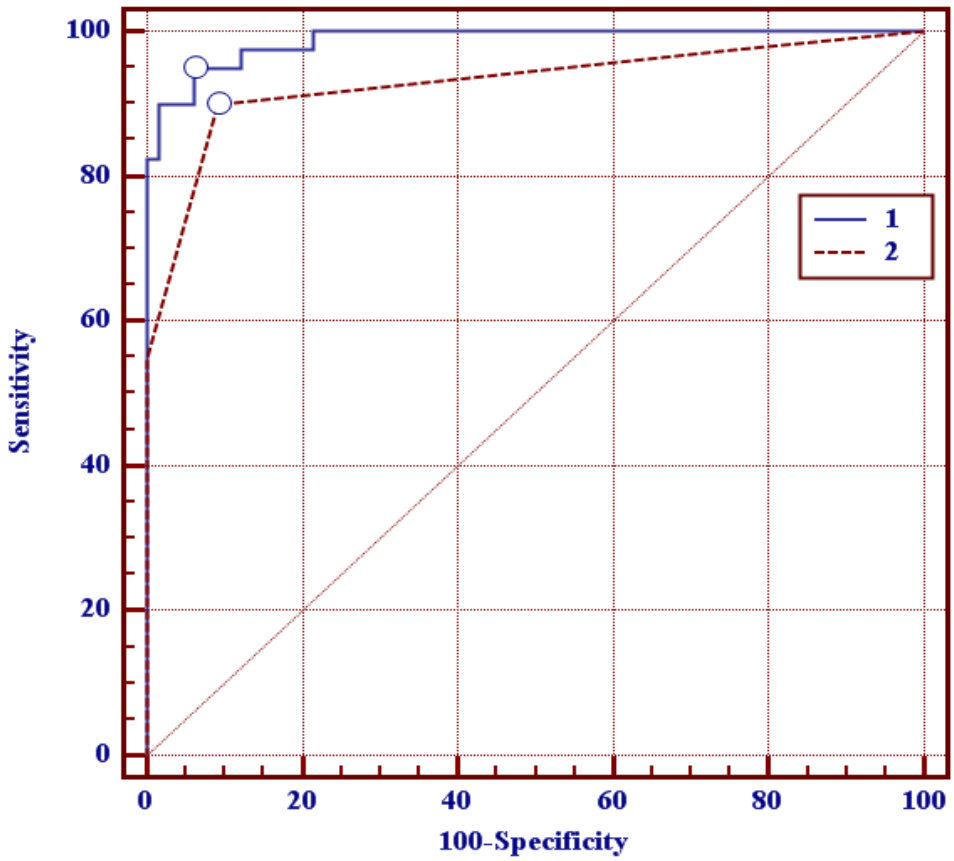


Рисунок 6.3. ROC-кривые моделей прогнозирования риска необходимости использования большого количества ГД для проведения лечения больных с ОПП (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 16 факторных признаках, 2 – линейная нейросетевая модель, построенная на 2-х выделенных факторных признаках

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 – вариант ОПП: преренальный (1); ренальный (2); субренальный (3) – (X1), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X2) для прогнозирования риска необходимости проведения большого количества ГД.

Для выявления силы и направленности влияния 2-х выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель

адекватна (χ^2 = 85,3 при числе степеней свободы k = 3, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в таблице 6.3.

Таблица 6.3. **Коэффициенты 2-х факторной модели прогнозирования риска необходимости проведения большого количества ГД (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b±m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 (2) vs (1)	3,5±0,8	<0,001*	33,4 (7,4 – 152)
X1 (3) vs (1)	–0,1±1,2	0,926	–
X2	–22±3000	0,994	–

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

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при ренальном варианте ОПП (2), риск необходимости использования большого количества ГД (p < 0,001) повышается, ОШ = 33,4 (95 % ДИ 7,4 – 152), по сравнению с преренальным (1) вариантом ОПП.

Таким образом, выделено 2 факторных признака, связанных с риском необходимости проведения большого количества гемодиализов: вариант ОПП преренальный (1); ренальный (2); субренальный (3) – (X1), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X2). Чувствительность этой модели составила 100 % (95 % ДИ 78,6 % – 100 %), специфичность – 95,5 % (95 % ДИ 82,1 % – 100 %).

Установлено, что риск необходимости проведения большого количества гемодиализов (p<0,001) повышается при ренальном варианте ОПП (2), ОШ = 33,4 (95 % ДИ 7,4 – 152), по сравнению с преренальным (1) вариантом ОПП. Проведение нефропротекции в ОИТ снижает риск необходимости длительного диализного лечения.

В тех случаях, когда не удается предотвратить развитие ренального варианта ОПП, или он уже сформировался до проведения интенсивной терапии и нефропротекции, тяжесть ОПП выраженнее, что требует длительной заместительной почечной терапии. Проведение нефропротекции в ОИТ как при поступлении, так и в процессе интенсивной терапии снижает риск необходимости длительного диализного лечения, позволяет уменьшить количество гемодиализов.

Анализ риска летального исхода. При проведении анализа риска летального исхода, на первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на тех же 16 факторных признаках. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 88,2 % (95 % ДИ 67,4 % – 99,1 %), специфичность – 91,5 % (95 % ДИ 82,9 % – 97,3 %). На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 71,7 % – 100 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 92,3 % – 100 %).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском летального исхода, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода 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 (рисунок 6. 4).

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

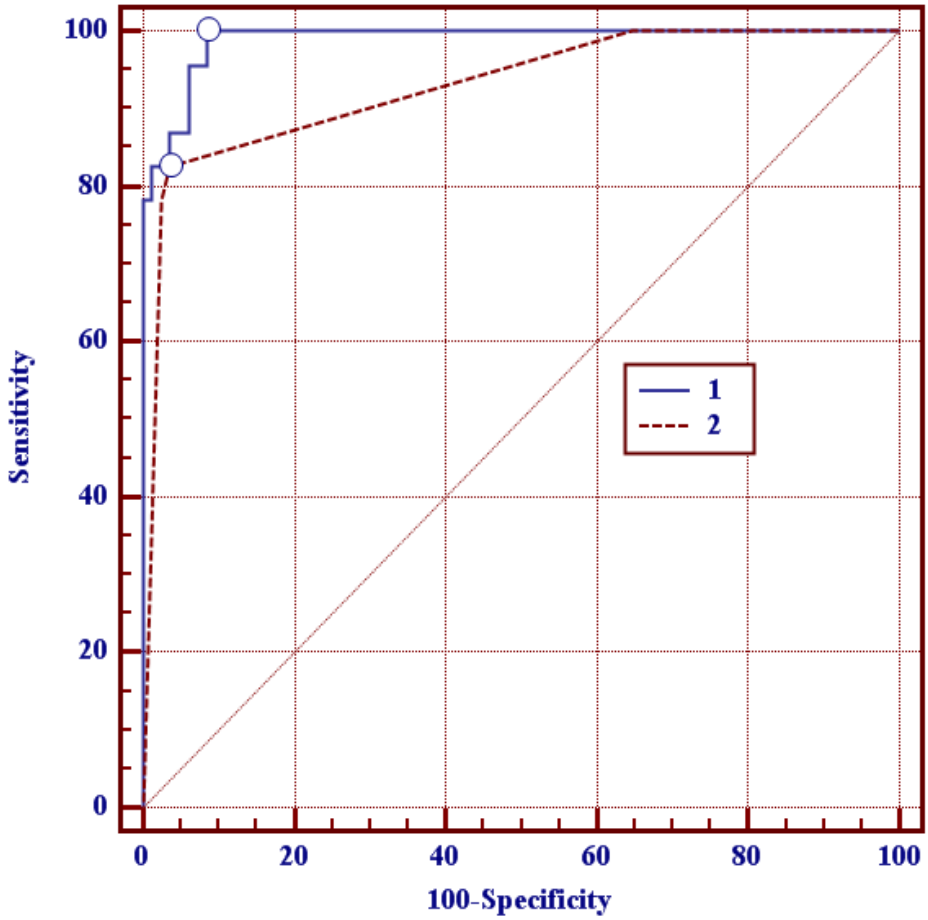


Рисунок 6.4. ROC-кривые моделей прогнозирования риска летального исхода (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 16 факторных признаках, 2 – линейная нейросетевая модель, 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 (χ^2 = 66,0 при числе степеней свободы k = 3, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в таблице 6.4.

Таблица 6.4. **Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска летального исхода (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b±m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 1. vs 0	17,5±3000	0,995	–
X1 2 vs 0	15,2±3000	0,996	–
X2	–4,8±0,9	<0,001*	0,009 (0,001 – 0,050)

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

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при проведении ранней нефропротекция 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 ранней нефропротекции в ОИТ. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что проведение нефропротекции в ОИТ с учетом этиологии, варианта ОПП, изменений почечного кровотока является одним из решающих факторов в осуществлении эффективной интенсивной терапии и улучшении прогноза ОПП.

Анализ влияния факторов на риск неполного восстановление функции почек (loss по классификации RIFLE)

При проведении анализа риска неполного восстановление функции почек (loss по классификации RIFLE) на первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на 18 факторных признаках: возраст, пол, вариант 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 нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась), проведение нефропротекции 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.

Чувствительность модели на обучающем множестве составила 92,0 % (95 % ДИ 77,6 % – 99,4 %), специфичность – 92,2 % (95 % ДИ 83,0 % –98,0 %).

На подтверждающем множестве чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 71,7 % – 100 %), специфичность – 95,8 % (95 % ДИ 83,6 % – 100 %).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неполного восстановление функции почек (loss по классификации RIFLE, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода ГА. В результате проведения анализа было отобрано 3 факторных признака: вариант ОПП (преренальный – 1, ренальный – 2, субренальный – 3) (X1), характер полиорганных нарушений (ПОН первично – 1, вторично – 2, отсутствие – 0) (X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X3). На выделенном наборе факторных признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска неполного восстановление функции почек. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 84,0 % (95 % ДИ 66,4 % – 95,9 %), специфичность – 90,2 % (95 % ДИ 80,4 % – 96,9 %). На подтверждающем множестве чувствительность этой модели составила 100 % (95 % ДИ 93,6 % – 100 %), специфичность – 95,8 % (95 % ДИ 83,6 % – 100 %).

Чувствительность и специфичность на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимо не различаются ($p = 0,71$ и $p = 0,70$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для оценки значимости 3-х выделенных из общего числа 18-и факторных признаков и оценки адекватности построенных моделей прогнозирования риска неполного восстановления функции почек (loss по классификации RIFLE) при проведении лечения больных с ОПП, был использован метод сравнения ROC-кривых моделей (рисунок 6.5).

При проведении анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для линейной нейросетевой модели, построенной на всех 18 факторных признаках составила $AUC_1 = 0,98 \pm 0,01$, для линейной нейросетевой модели, построенной на 3-х выделенных факторных признаках – $AUC_2 = 0,94 \pm 0,03$.

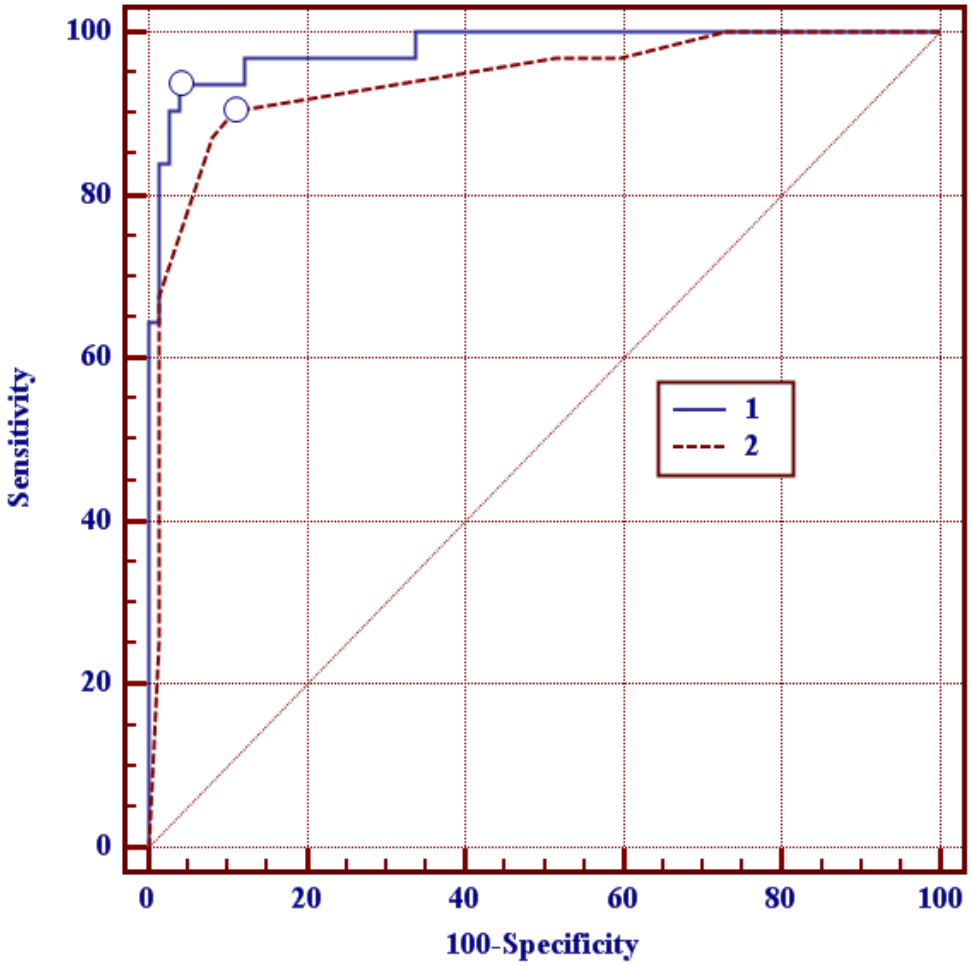


Рисунок 6.5. ROC-кривые моделей прогнозирования риска неполного восстановление функции почек при проведении лечения больных с ОПП (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей, кривые построены на всех 106 случаях): 1 – линейная нейросетевая модель, построенная на всех 18 факторных признаках, 2 – линейная нейросетевая модель, построенная на 3-х выделенных факторных признаках

Уменьшение числа факторных признаков от 18-и до 3-х не приводит к существенному изменению прогностических качеств модели, что указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (вариант ОПП: преренальный – 1, ренальный – 2, субренальный – 3) (X1), характер полиорганных нарушений (ПОН первично – 1, вторично – 2, отсутствие – 0) (X2), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно) (X3) для прогнозирования риска неполного восстановление функции почек. Для выявления силы и направленности влияния 3-х выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна

(χ^2 = 74,7 при числе степеней свободы k = 5, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в таблице 6.5.

Таблица 6.5. **Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска неполного восстановление функции почек (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b±m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
X1 (2) vs (1)	2,2±0,8	0,008*	9,0 (1,8 – 46,1)
X1 (3) vs (1)	–0,1±1,2	0,940	–
X2 1 vs 0	18,5±2400	0,994	–
X2 2 vs 0	17,9±2400	0,994	–
X3	–4,8±1,2	<0,001*	0,009 (0,001 – 0,084)

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

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при ренальном варианте ОПП (2), риск неполного восстановления функции почек (p = 0,008) повышается, ОШ = 9,0 (95 % ДИ 1,8 – 46,1), по сравнению с вариантом преренального ОПП (1). Также выявлено снижение (p < 0,001) риска неполного восстановление функции почек при проведении ранней нефропротекция в ОИТ, ОШ = 0,009 (95 % ДИ 0,001 – 0,084).

Выделено 3 факторных признака, связанных с риском неполного восстановление функции почек: вариант 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 % (9 5% ДИ 80,4 % – 96,9 %). Установлено, что риск неполного восстановление функции почек (p = 0,008) повышается при ренальном

варианте ОПП (2), ОШ = 9,0 (95 % ДИ 1,8 – 46,1), по сравнению с вариантом преренального ОПП (1). Также выявлено снижение ($p < 0,001$) риска неполного восстановления функции почек при проведении ранней нефропротекция в ОИТ, ОШ = 0,009 (95 % ДИ 0,001 – 0,084).

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 при поступлении в отделение; а также уточнение причины и варианта ОПП.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

Лечение острого повреждения почек – важная социальная проблема. ОПП – крайне тяжелое осложнение самых различных заболеваний у пациентов наиболее трудоспособного возраста. Развитие ОПП является независимым предиктором неблагоприятного исхода. С появлением гемодиализа результаты лечения почечной недостаточности улучшились по сравнению с додиализной эрой. Однако в последние годы увеличилась частота и тяжесть ОПП. Несмотря на постоянное совершенствование диализных технологий, создание новых классификаций (RIFLE, AKIN, KDIGO и их модификаций) результаты лечения больных с ОПП, особенно осложненного ПОН не улучшаются. Летальность при этой патологии остается высокой. Нередко сложность оказания адекватной помощи больным с ОПП заключается в позднем установлении непосредственной причины ОПП. Мы предположили, что улучшение ранней диагностики причин, приведших к развитию ОПП, может оптимизировать интенсивную терапию и оказать положительное влияние на исход ОПП. С этой целью было предложено дополнительно изучать и оценивать в динамике состояние почечного кровообращения методом допплерографии, а также уровень НГАЛ в сыворотке крови, как чувствительного биомаркера повреждения почечных канальцев. Учитывая, что прижизненно невозможно точно указать глубину и распространенность повреждения канальцев почек и других структур нефрона у этих пациентов, предложили также проводить комплекс нефропротективных мероприятий на всех стадиях ОПП, с целью предотвращения развития или прогрессирования тяжелого ОПП.

Диссертационная работа посвящена опимизации интенсивной терапии больных, находящихся в ОИТ с ОПП различной этиологии.

Нами была поставлена цель: улучшить результаты интенсивной терапии больных ОИТ с острым повреждением почек, путем совершенствования

диагностики и внедрения индивидуальной технологии оптимизации заместительной почечной терапии и перидиализного сопровождения.

Основными направлениями оптимизации интенсивной терапии ОПП явились: 1) совершенствование диагностики и наиболее раннее выявление непосредственной причины ОПП с использованием современных визуализационных технологий и биомаркеров почечного повреждения; 2) профилактика прогрессирования ОПП и присоединения полиорганных расстройств путем индивидуального подбора интенсивной терапии с обеспечением органоспецифической и опосредованной нефропротекции.

Существует мнение, что эффективная, приводящая к восстановлению диуреза и нормализации азотистых шлаков, нефропротекция при ОПП возможна только в первые часы или сутки развития заболевания. Наш опыт показал, что нефропротективные мероприятия могут оказаться успешными при более длительных сроках ОПП. Например, после 3-х-7-и суток анурии при тромбозе почечной артерии единственно функционирующей почки, наблюдали полное восстановление функции после стентирования артерии и локального тромболизиса. Аналогично, больные с дизэлектролитемией и водными нарушения, поступавшие в ОИТ на 4-5 сутки олигурии, при адекватно подобранной по электролитному составу рестриктивной инфузионной терапии, восстанавливали диурез и азотвыделительную функции почек без заместительной почечной терапии в кратчайшие сроки. В отличие от существующих правил проводили интенсивную терапию с обеспечением нефропротекции на всех стадиях заболевания, даже при стойкой олигурии. Использовали комплекс мероприятий: медикаментозных (допамин, ацетилцистеин, сода-буфер, торасемид, ксипамид, гепарин, актилизе, варфарин, клопидогрель, октаплекс и т.д.) и немедикаментозных, назначаемых в зависимости от модуля ОПП, данных допплерографии и лабораторных показателей, включая биомаркер ОПП s-NGAL. Такой алгоритм индивидуальной интенсивной терапии приводил в ряде случаев к

восстановлению диуреза, переводу ОПП в неолигурическую форму, развитию стадии полиурии.

В исследовании проанализированы данные 357 пациентов с острым повреждением почек (ОПП). 250 больных составили основную группу, из них 162 – мужчины (64,7 %), 88 – женщины (35,3 %). Возраст больных составил от 18 до 85 лет, в среднем 53 ± 8,2. В основной группе пациенты после уточнения диагноза были разделены на подгруппы в соответствии с модулем (вариантом) ОПП: 1. Больные с преренальным ОПП (130); 2. Больные с ренальным ОПП (81); 3. Больные с субренальным ОПП (39). Группы больных с различным вариантом ОПП были сопоставимы по возрасту и степени тяжести повреждения почек. Пациентам основной группы проводился комплекс диагностики и лечения по разработанной нами схеме. В основу оказания помощи этим больным были положены: 1) по возможности ранняя диагностика с включеним допплерографической оценки параметров почечного кровотока и биомаркера s-NGAL; 2) интенсивная терапия на основе индивидуальной нефропротекции на всех стадиях ОПП с учетом уточненной причины. При поступлении всем больным дополнительно к традиционным клинико-лабораторным и инструментальным методам назначалось комплексное УЗИ с допплеровским картированием почек с вычислением скорости кровотока в основном стволе почечной артерии, сегментарных, междолевых, дуговых артериолах; а также индексов резистентности (RI) этих сосудов. Параллельно в сыворотке крови исследовались уровни s-NGAL. В отличие от группы сравнения нефропротекция выполнялась на всех стадиях ОПП и под контролем показателей почечного кровотока и данных s-NGAL, которые отражают тяжесть поражения канальцев почек.

Результаты лечения (летальность, 30-дневная выживаемость, длительность стадии олигоанурии) сравнивались с таковыми у больных, лечившихся в клинике до начала исследования. Группу сравнения составили 107 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем 48 ± 7,9. Из них 74 – мужчины (69,2 %) и 33 женщины (30,8 %). Таким образом 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 изолированное ОПП составило до 25 %, в основной группе процент изолированного ОПП был значительно ниже и составил всего 5 %. Этим больным проводились диагностика и лечение без учета индивидуальных особенностей изменения почечного кровообращения, не выполнялась индивидуальная нефропротекция на всех стадиях ОПП. Традиционная терапия в группе сравнения проводилась в соответствии с приказом № 430 МОЗ Украины от 3.07.2006 и включала уточнение диагноза с проведением урографии и назначение гемодиализного лечения при уровне креатинина более 350 мкмоль/л независимо от причины ОПП. Диализное лечение в основной группе было проведено 186 больным (987 сеансов) на аппаратах АК-95, АК-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. В группе сравнения диализное лечение было проведено 79 (396 сеансов) пациентам, качество диализной терапии было сравнимо с данными в основной группе.

Нами был проведен анализ формирования и течения нефропатии в группах с преренальным, ренальным и субренальным ОПП.

Выделение особенностей, характерных для определенного модуля ОПП впоследствии было важным в выборе комплекса интенсивной терапии с нефропротекцией.

1. Преренальное ОПП

Группа преренального ОПП была очень разнородна по непосредственным причинам, приведшим к его развитию.

Для больных с преренальным ОПП вследствие СДС было характерно раннее развитие гиперкалиемии, гиперферментемии, миоглобинемии и миоглобинурии, наличие при поступлении в ОИТ полиорганных нарушений (дыхательная недостаточность, нарушения сердечного ритма, кровотечение из лампасных разрезов, присоединение инфекционных осложнений). Поздний посткомпрессионный период (12 – 18 сутки) характеризовался жизнеопасными осложнениями в виде повторной гиперкалиемии при быстром уменьшении в объеме сдавленной части тела.

Факторами риска в этой группе послужили: позднее установление правильного диагноза, позднее поступление в ОИТ, отсутствие ранней адекватной гемодилюции и ощелачивания, сочетание нескольких повреждающих факторов (циркуляторных, токсических, травматических), выполнение лампасных разрезов.

Характерными особенностями пациентов с преренальным ОПП вследствие циркуляторных нарушений, связанных с гиповолемическим, геморрагическим, токсико-инфекционным шоком были: тяжелое и крайне тяжелое состояние, наличие ПОН при поступлении в ОИТ, необходимость ИВЛ, инотропной и симпатомиметической поддержки, выраженные микроциркуляторные нарушения, тяжелая дизэлектролитемия, гипопротеинемия, анемия. В 50 % случаев имело место сочетание факторов риска развития ОПП. При этом 7 пациентов поступили в ОИТ с амбулаторного приема.

В группу больных с преренальным ОПП были также включены пациенты с достаточно редкой и плохо диагностируемой патологией – тромбозом почечной артерии. Характерными особенностями этой сосудистой нефропатии являлись: типичный анамнез заболевания (фибрилляция и трепетание предсердий, преходящие нарушения мозгового кровообращения, мелкоочаговые инфаркты на фоне атеросклероза, ИБС и гипертонической болезни); пожилой возраст; ноющие боли в поясничной области, менее интенсивные, чем при почечной колике. У всех больных диагностировано наличие единственной функционирующей почки (вторая, как правило-сморщенная). Факторами риска

при этом виде преренального ОПП были: постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий, атеросклероз, гипертоническая болезнь, пожилой возраст, онкологические заболевания. Больные с тромбозом почечной артерии единственной функционирующей почки были включены в группу преренального ОПП, так как восстановление функции почек было быстрым, сразу после устранения причины, что свидетельствовало об отсутствии тяжелого и распространенного повреждения почечных канальцев и паренхимы.

2. Ренальное ОПП

В группе ренального ОПП превалировала токсическая нефропатия и ОПП на фоне предшествующей ХБП с ХПН.

Самую большую подгруппу составили больные с токсическим ОПП вследствие применения нефротоксичных лекарственных препаратов. Особенностями были: выраженная гиперферментемия, печеночная недостаточность при поступлении в ОИТ, позднее поступление в специализированное отделение, 20 % с амбулаторного приема. У всех этих пациентов были выявлены факторы риска: хроническое заболевание почек, у некоторых больных с признаками ХПН; диабет; застойная сердечная недостаточность; недавний инфаркт миокарда; возраст старше 75 лет; а также остро возникшие дегидратация, гипотония, гиповолемия, дизэлектролитемия, острые инфекции и обструкция мочевых путей. Факторами риска явилось также параллельное применение нескольких нефротоксичных препаратов в максимальной дозировке, недавнее применение рентгенконтрастных веществ с высокой осмолярностью в дозе более 100 мл.

Особенностями при ОПП вследствие отравления нефротоксическими ядовитыми веществам были: тяжелое и крайне тяжелое состояние при поступлении в ОИТ, ПОН у всех больных при поступлении.

Больные с ОПП на фоне ХПН как правило наблюдались ранее у терапевта или нефролога в связи с гипертензией, анемией, снижением работспособности и т.д. Хотя почти у половины этих пациентов предшествующего анамнеза не

выявлено и в то же время была явная причина, свидетельствующая в пользу формирования ОПП.

Таким образом, основным этиологическим фактором развития почечной недостаточности в группе ренального ОПП был токсический, обусловленный действием как ядовитых веществ, так и лекарственных препаратов. Основные факторы риска формирования ОПП в этой группе были как острые, так и хронические. Острыми факторами риска явились: инфекция, гипертермия, дегидратация, гипотония. Хроническими – хроническое заболевание почек, диабет, застойная сердечная недостаточность, недавний инфаркт миокарда. Установить наличие хронической почечной недостаточности у больных при поступлении было не всегда возможно. Это было связано с отстутствием у ряда пациентов анамнеза хронического заболевания, а также с выявлением при УЗИ нормальных или даже увеличенных размеров почек. Эти пациенты нуждались в уточнении диагноза с использованием дополнительных исследований.

3. Субренальное ОПП

Характерными особенностями этого варианта ОПП было наличие болевого синдрома в поясничной области и животе, высокого лейкоцитоза, озноба, тошноты, рвоты, нередко поноса. Пожилой возраст был более, чем у 30 % больных. 18 % пациентов поступили с очень высокими цифрами креатинина в плазме крови (от 2200 до 2500 мкмоль/л)

Факторами риска, способствующими формированию тяжелого повреждения почек в этой группе были: позднее обращение пациентов к врачу и позднее установление точного диагноза после осмотра на догоспитальном, поликлиническом и раннем госпитальном этапах. 8 больных обратились за медицинской помощью при длительных сроках анурии (до 7 суток), когда состояние резко ухудшилось, развилась гипергидратация, гиперкалиемия, явления дыхательной и сердечной недостаточности. У 7 пациентов развился токсико-инфекционный шок в результате присоединения острого гнойного пиелонефрита, апостематозного нефрита, пионефроза. У 5 больных развился

терминальный гидронефроз, что потребовало, несмотря на восстановление пассажа мочи, проведения гемодиализного лечения.

Несмотря на кажущуюся простоту установления диагноза постренального ОПП после выполнения УЗИ, 14 пациентам был выставлен ошибочный диагноз. Расширение чашечно-лоханочной системы было расценено как «хроническое и несущественное». У ряда больных после осмотра терапевта или нефролога был выставлен диагноз интерстициальный нефрит на фоне длительного приема НПВС в связи с болевым синдромом. При этом причина постоянной боли не была установлена. Также нередко ошибочно выставлялся диагноз преренального ОПП, так как у 85 % больных этой группы наблюдались гипертермия, рвота и понос. Не всегда при УЗИ исследовании было зафиксировано расширение чашечно-лоханочной системы.

Факторами риска в группе больных с постренальным ОПП послужили возраст пациентов (большинство старше 60 лет), позднее обращение за медицинской помощью, а также ошибочная и поздняя диагностика при обследовании в поликлинике или стационаре. Вследствие несвоевременного установления диагноза, необходимое урологическое вмешательство было выполнено, в ряде случаев, с большой задержкой. Это привело к формированию у некоторых пациентов терминального гидронефроза, уросепсиса, токсико-инфекционного шока.

Таким образом, непосредственные причины преренального, ренального и субренального ОПП были самыми разнообразными, диагностика их в ряде случаев представляла сложности, а лечение требовало индивидуального подхода у каждого конкретного больного.

Приведенные клинико-лабораторные особенности различных вариантов ОПП явились основой для подбора тактики интенсивной терапии, обеспечивающей нефропротекцию и профилактику полиорганных осложнений. Однако не во всех случаях нам удавалось однозначно определиться с модулем ОПП. Считается, что преренальное ОПП, вызванное резким снижением перфузии почек вследствие падения абсолютного или относительно

эффективного объема артериальной крови, имеет обратимый характер и не вызывает поражения паренхимы почек. При более продолжительной (тяжелой) гипоперфузии наступившая ишемия приводит к повреждению клеток эпителия канальцев и даже острому кортикальному некрозу. То есть, по причинному фактору ОПП может быть преренальным, но в классификации предполагается, что преренальное ОПП не сопровождается тяжелыми органными нарушениями, носит как бы функциональный характер. В то же время, на практике, при анализе материала мы убедились, что наиболее тяжелые и иногда моментальные изменения (вплоть до симметричного некроза коры почек) происходят именно при ОПП преренального генеза. Например, вследствие токсико-инфекционного шока, геморрагического шока.

Таким образом, преренальное по этиологическому фактору ОПП может оказаться ренальным по сути, причем с первых же часов его развития. В дальнейшем, благодаря изучению почечного кровотока и биомаркера НГАЛ нам удалось уточнить дополнительные особенности каждого модуля ОПП и выделить в преренальном модуле истинно преренальное и ренальное по причинному фактору ОПП; а также определиться с индивидуальной программой ИТ с обеспечением нефропротекции и профилактики полиорганных осложнений.

Особенности нарушений почечного кровотока у больных с различными вариантами ОПП по данным допплерометрии

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 вариантах ОПП в стадии олигоанурии, а также в стадии восстановления диуреза (фазе полиурии).

При визуальной оценке почечного кровотока по данным цветового допплеровского картирования и импульсноволновой допплерографии (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 – полное отсутствие кровотока.

В стадии олигоанурии у пациентов всех трех групп были выявлены нарушения показателей почечной гемодинамики, которые достоверно ($p < 0,001$) отличались от данных в контрольной группе. Скорость кровотока в основных стволах почечных артерий в стадии олигоанурии была значительно ниже соответствующих показателей в группе контроля. Это касалось как пиковой (максимальной) систолической (Vps), так и конечной диастолической (Ved) 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 (рисунок 3.1). 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 ОПН. 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.

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

Так, наиболее выраженное снижение скорости кровотока в почках наблюдалось при ренальном ОПП. В основном стволе почечной артерии Vps, при этом составило 42,4 ± 0,15 см/сек; Ved – 6,04 ± 0,03см/сек; S/D - 8,96 ± 0,27; RI был повышен до 0,85 ± 0,01 и оказался самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПП. Цифры систоло-диастолического соотношения (S/D) при ренальном варианте ОПП были наиболее высокими. Это свидетельствует о том, что при этом варианте ОПП 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 ОПП.

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

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

При дальнейшем анализе данных допплерометрии в стадии олигоанурии вывлено, 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 ± 5,0 см/сек, диастолическая – 18,9±1,2 см/сек, а индекс резистентности – 0,715 ± 0,01. В то время как у большинства пациентов зафиксированы низкие скорости кровотока, в среднем 54,8 ± 6 см/сек – пульсовая скорость, конечная диастолическая – 13,38 ± 4,2 см/сек, а индексы резистентности составили 0,75 ± 0,05. 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 преренальная, несопровождающаяся 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 .

У 17 пациентов этой группы выявлены очень низкие систолические скорости кровотока 34,4 ± 0,5 см/сек, диастолическая скорость составила – 8,7 ± 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 допплерографией во всех группах наблюдали восстановление артериального кровотока, начиная с дуговых и междолевых артерий; нормализацию формы допплерографической 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 допплерографии, даже при восстановлении диуреза, свидетельствовало об утере функции (loss) и формировании ХПН.

Нарушения гемодинамики при ОПП по данным допплерографии 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 кровообращения достоверно отличаются в зависимости от этиологии 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 допплерографией 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.

Особенности изменений s-NGAL при различных вариантах ОПП

Одним из решающих факторов в оказании помощи пациентам с ОПП является ранняя диагностика и установление причины ОПП. Наиболее перспективным в плане раннего выявления ОПП считается NGAL. 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 различных вариантов ОПП, а также в качестве маркера повреждения и восстановления (реабилитации) почечных канальцев. Определяли уровни NGAL в сыворотке крови (s-NGAL).

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 ± 0,49 и 32,99 ± 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 ± 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 ± 1,3 нг/мл), чем при поступлении, несмотря на восстановление диауреза 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 оличались 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 почечных повреждений (регенерация эпителия) 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 преренального и ренального ОПП. В стадии восстановления диуреза показатели НГАЛ практически соответствовали данным в контрольной группе.

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 допплерометрией, динамикой клинико-биохимических лабораторных показателей.

Комплексная диагностика модуля ОПП позволила определить изучаемым пациентам индивидуальную тактику ИТ с заместительной почечной терапией и перидиализным сопровождением, обеспечивающими нефропротекцию и профилактику полиорганных осложнений.

Особенности комплексной интенсивной терапии с обеспечением нефропротекции при различных вариантах ОПП

Интенсивная терапия пациентов с ОПП заключалась в проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ) и перидиализного сопровождения.

Основой до- и перидиализной интенсивной терапии было проведение лечебных мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования почечного повреждения (нефропротекция) и профилактику полиорганных осложнений. Под нефропротекцией понимали комплекс индивидуальных лечебных мероприятий, направленных на защиту нефрона и поддержание работы почек в условиях их повреждения, которые проводились с учетом непосредственной причины ОПП, клинической ситуации, состояния почечного кровотока и тубулярного повреждения. Нами предложена следующая

формулировка: первичная нефропротекция (не допустить повреждения канальцев), которая возможна на стадиях R, I и F; вторичная нефропротекция (уменьшить повреждение уже пострадавших канальцев, предупредить дальнейшее их повреждение), проводится на стадиях F и L.

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/м^2; предупреждение гипоксии, своевременный перевод на ИВЛ с поддержанием $SpO_2 \geq 90\%$; 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.

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, эуфиллин) и стимулирующих диурез (фуросемид, торасемид, ксипамид); остановку кровотечения (этамзилат натрия, транексамовая кислота, новосевен, октаплекс) и коррекцию анемии (трансфузия компонентов крови, у больных с ОПП на фоне ХПН – эритропоэтин); антибактериальную терапию, обеспечение аналгезии 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.

Обязательно на всех стадиях ОПП соблюдался **общий принцип нефропротекции**: исключение введения нефротоксичных препаратов. Отменяли или избегали назначения следующих препаратов.

1. Антибиотики: аминогликозиды всех поколений, тетрациклины всех поколений, сульфаниламиды, ванкомицин, коломицин (уменьшение суточной дозы в соответствии с клиренсом креатинина), рифампицин и другие противотуберкулезные препараты.
2. Нестероидные противовоспалительные препараты всех поколений. При необходимости анальгоседации использовали наркотические анальгетики, анальгин в сочетании с димедролом, натрия оксибутират.
3. Рентгенконтрастные вещества, особенно высокоосмолярные. При жизненной необходимости проведения рентгенконтрастного исследования использовали низкоосмолярный контраст, не более 100 мл и проводили пациентам гемодилюцию и ощелачивание плазмы в объеме 10-12 мл/кг массы тела до и после исследования. Также использовали ацетилцистеин как антидот до и после исследования. Исключали параллельное применение других нефротоксичных препаратов.
4. С осторожностью относились к назначению препаратов железа, которые, как соли тяжелых металлов обладают нефро- и гепатотоксичностью.
5. Диуретики не вводили длительно и в запредельных дозировках, предпочтение отдавали торасемиду, фуросемиду, ксипамиду. Применяли мочегонные препараты после проведения пробы (увеличение темпа диуреза в течение нескольких часов после введения диуретических препаратов на 0,3- 0,5 мл/кг/час). В случае отсутствия реакции на диуретическую терапию, ее немедленно прекращали.

Ключевым моментом нефропротекции при ОПП являлось поддержание **нормоволемии** сбалансированной инфузионной терапией, **улучшение почечного кровотока** и **стимуляция диуреза**. Своевременное проведение адекватной инфузионной терапии и стимуляции диуреза может предупредить развитие стадии F, остановив ОПП на стадиях риска или повреждения (R и I по классификации RIFLE). В то же время, ошибочное использование больших объемов инфузионных сред, неправильно подобранный качественный состав инфузий, стимуляция диуреза огромными дозами диуретиков может привести к развитию отека легких, мозга и другим жизнеугрожающим осложнениям. В работе приведены данные, подтверждающие, что индивидуально подобранные, с учетом модуля ОПП, инфузионная терапия, улучшение почечного кровотока и стимуляция диуреза, оказывали принципиальное влияние на тяжесть и прогноз ОПП.

Одним из важнейших моментов интенсивной терапии и нефропротекции, необходимым для пациентов всех трех групп была **профилактика и коррекция сердечно-сосудистых осложнений.** Особенно учитывая тот факт, что наиболее частой причиной ОПП было нарушения системной гемодинамики и основной причиной смерти явилась сердечно-сосудистая недостаточность.

Сердечно-сосудистые нарушения развивались у всех пациентов с ОПП. С одной стороны, они являлись основной причиной повреждения почек в группе преренального ОПП. С другой – тяжесть сердечно-сосудистых расстройств определялась выраженностью проявлений ОПН. Развитие их было обусловлено многими причинами: 1) гипергидратацией с развитием отека миокарда и застоем в малом круге кровообращения; 2) увеличением сосудистой проницаемости, которое сопровождалось снижением объема циркулирующей крови и отеком интерстиция; 3) электролитными расстройствами, приводящими к нарушениям сердечного ритма, проводимости и сократимости миокарда. Нередко усугубление сердечно-сосудистых осложнений зависело от ятрогенных причин на этапе до поступления в ОИТ (переливание неадекватно большого объема кристаллоидов, коллоидов, особенно гидроксиэтилкрахмалов;

необоснованное введение калий-содержащих препаратов, неправильная транспортировка и др.). У 70 % больных с ОПП формировался гиподинамический тип кровообращения со снижением ударного и сердечного индекса на 30 % и более, ростом общего периферического сопротивления на 80 % и более. У 20 % пациентов развивался гипердинамический тип нарушения гемодинамики с увеличенным сердечным выбросом и низким общим периферическим сопротивлением. И лишь у 10 % больных с ОПП сохранялся нормодинамический вариант кровообращения. У преимущественного большинства больных развивалась стойкая гипертензия, формирующаяся в результате нарушения почечного кровотока, гипоксии паренхимы почек, дистрофии и некроза канальцевого эпителия, нарушения реабсорбции натрия с гиперпродукцией ренина и ангиотензина, снижения выработки пораженными почками депрессорных веществ. Особенно опасно было стойкое повышение артериального давления в стадии олигурии. В этих случаях была высокая вероятность развития острой левожелудочковой недостаточности, осложненной отеком легких, в результате гипергидратации на фоне гипертонического криза.

Снижение артериального давления не было характерно для больных с ОПП в стадии олигоанурии. Наши наблюдения показали, что в 95 % случаев низкое артериальное давление (ниже 100 мм рт.ст.) у больного с ОПП было признаком присоединения полиорганных расстройств. Чаще всего гипотония развивалась при сопутствующем токсико-инфекционном шоке, либо продолжающемся кровотечении. Необходимо было также исключить кардиогенные нарушения (инфаркт миокарда, бактериальный эндокардит, аритмический шок) и острые нарушения мозгового кровотока.

У 35 % больных наблюдали нарушения ритма и проводимости. Чаще всего это были пароксизмальная экстрасистолическая или мерцательная аритмия, а также атриовентрикулярные блокады различной степени выраженности. 20 % пациентов поступали с исходной постоянной формой фибрилляции предсердий. Жизнеопасными являлись также аритмии при тяжелой гиперкалиемии (свыше 6,5-7 ммоль/л), итогом которых могла быть остановка сердца. Во всех случаях

проводили ЭКГ-контроль, наиболее адекватно отражающий тяжесть гиперкалиемии. Признаками тяжелой гиперкалиемии на ЭКГ были высокие («готические») зубцы Т, удлинение PQ, укорочение QT, брадикардия, внутрижелудочковая блокада, блокада ножек пучка Гиса, aV-блокада, вплоть до полной поперечной блокады. При тяжелой гиперкалиемии на ЭКГ появлялись так называемые sine waves – бесформенные уширенные комплексы в виде синусоиды. Обычно гиперкалиемия усугублялась гипермагниемией. Учитывая вышеперечисленные причины, коррекция нарушений гемодинамики была направлена на уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, улучшение сократительной способности сердечной мышцы, предотвращение и купирование тяжелой гипертензии (более 140/90 мм рт. ст.), предупреждение и лечение нарушений ритма и проводимости. Такая тактика профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений была эффективна, позволила снизить до минимума жизнеопасные осложнения, в основной группе пациентов. При этом почечная гемодинамика по данным допплерографии восстанавливалсь в течение 2-3 недель.

Одним из важнейших направлений интенсивной терапии, обеспечивающей, в том числе, нефропротективный эффект, явилась **профилактика и лечение гнойно-септических осложнений**, которые являются одной из основных причин летальности при ОПН. В группе сравнения присоединение инфекции у больных с ОПП в 75 % являлось причиной прогрессирования полиорганной недостаточности с летальным исходом. Поэтому в основной группе применяли мощные антибиотики широкого спектра действия в самом начале лечения, что позволило изменить исход заболевания. Так, при высоком риске развития полиорганной недостаточности или при недостаточности двух и более органов, применение антибиотиков резерва (имипенем/циластатин, меропенем, моксифлоксацин) в виде деэскалационной терапии способствовало снижению летальности на 15,5 % по сравнению с больными, которые получали эти же антибиотики в виде эскалационной терапии.

В связи с увеличенным риском токсических осложнений при введении антибиотиков пациентам с нарушенной функцией почек, у 50 % больных ОПП применяли экстракорпоральную антибиотикотерапию (ЭКАТ). Обычно в нашей клинике ЭКАТ состояла из нескольких этапов: гемодилюции кристаллоидными растворами, низкообъемного плазмафереза, инкубации антибиотика с клеточной массой и реинфузии. У больных с тяжелой формой ОПП мы модифицировали методику, сочетая ЭКАТ с диализным лечением. После окончания гемодиализа кровь из диализатора с магистралями в объеме 250 мл эксфузировалась в контейнер гемакон с глюгициром. Сепарацию проводили на аппарате РС-6 в течение 15 минут при температуре -5^{o} С и скорости вращения 2000 об/мин. После удаления плазмы в клеточную массу добавлялась 1 разовая доза антибиотика и 2,0 мл АТФ. После инкубации в течение 25-50 мин при температуре 37^{o}С клеточная масса реинфузировалась. Сеансы выполнялись через 48 часов. У 50 % больных ЭКАТ проведена с карбапенемами, у 33,3 % с цефалоспоринами 4 поколения, у 16,7 % с фторхинолонами. Было выполнено от 3 до 5 сеансов ЭКАТ, в среднем 4,3 ± 0,4 одному больному. Продолжительность ЭКАТ составляла от 6 до 10 дней. На фоне положительной динамики заболевания за это время была идентифицирована бактериальная флора: Escherichia coli, Klebsiella pnemonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, выявлена ее чувствительность к антибиотикам. В дальнейшем терапия была продолжена препаратами более узкого спектра действия. Таким образом, стартовая ЭКАТ препаратами широкого спектра действия обеспечивала адекватное лечение больным ОПП с гнойно-септическими осложнениями до идентификации флоры и ее чувствительности. Снижение в 2–8 раз дозы вводимых антибактериальных препаратов существенно снижало риск развития побочных эффектов антибиотикотерапии при нарушенной функции почек, а также значительно удешевляло лечение. В стадии восстановления диуреза хороший эффект оказывало ультрафиолетовое облучение крови, при этом антибиотикотерапия была редуцирована.

Такая тактика профилактики и коррекции инфекционных осложнений была эффективна. Летальность от гнойно-септических осложнений была на 13 % меньше, чем в группе сравнения.

Одним из существенных моментов в интенсивной терапии ОПП явилась **профилактика и коррекция геморрагических осложнений**. Обусловлены они были, с одной стороны, повреждением целостности слизистых оболочек, вследствие воздействия на них прижигающих ядовитых веществ (кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, хлорированные углеводороды, суррогаты алкоголя) и компенсаторного выделения через них мочевины и других токсических веществ эндо- и экзогенной природы. С другой - нарушениями в системе гемостаза, как в сосудисто-тромбоцитарном звене, так и по причине дефицита синтеза факторов коагуляции, особенно при сочетании с печеночной недостаточностью. Кроме того, проведение гемодиализа и других эфферентных методов, введение антикоагулянтов усугубляло ситуацию.

Чем раньше было диагностировано кровотечение и начата интенсивная терапия, тем больше шансов было остановить его без необратимых последствий. Была составлена дифференцированная программа профилактики и лечения геморрагических осложнений. Все проводимые лечебные мероприятия были условно разделены на местные и общие.

1. Местное лечение: а) желудочно-кишечные кровотечения; при обнаружении единичных дефектов слизистой по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) или фиброколоноскопии выполнялся эндоскопический гемостаз. Однако, в большинстве случаев были выявлены множественные кровоточащие дефекты слизистой, которые невозможно было коагулировать. В таких случаях проводили назогастральный зонд и через него выполняли промывание желудка ледяной водой с добавлением адреналина или норадреналина, местно вводили аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту, памбу (парааминобензойная кислота). Для профилактики повторных кровотечений применяли препараты витамина Р (кверцетин), блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (фамотидин), ингибиторы

протонной помпы (омепразол, пантопразол), обволакивающие (альмагель) и вяжущие (0,5-2 % раствор танина) средства; б) при развитии гемоторакса или гемоперикарда выполнялась пункция и дренирование полостей; в) при носовых кровотечениях – проводили переднюю и заднюю тампонаду с гемофобином, дицинoном гемостатической губкой, транексамовой кислотой (трансамча , циклокапрон, капрон, тугина).

2. Общая гемостатическая терапия. При кровотечениях, развившихся вследствие дефицита факторов свертывания, основное направление терапии было заместительное. Коррекция содержания факторов свертывающей системы проводилась, в основном, за счет переливания свежезамороженной плазмы, криопреципитата и назначения витамин К-содержащих препаратов (викасол или фитоменадион). Обязательным считали переливание донорской эритроцитарной массы малых сроков хранения, так как больные с ОПП, находящиеся на диализном лечении очень чувствительны к анемии и гипоксии. Быстрый эффект наблюдали после внутривенного введения естественных и искусственных ингибиторов протеаз (антагозан, памба). При явлениях нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вводили дицинон (этамзилат натрия) в суточной дозе – 8-12 мл, аскорбиновую кислоту (до 1,0 г в сутки). Во всех случаях вводили препараты кальция. Наиболее эффективными (в 94 % случаев) при лечении поздних фибринолитических кровотечений оказались препараты транексамовой кислоты – циклокапрон, капрон, экзацил, трансамча, тугина. Однако, длительное применение этих препаратов (более 3-х суток), в дозе более 10мг/сут приводило к нарастанию дыхательной недостаточности. В последние годы, при рецидивирующих, массивных геморрагических осложнениях с успехом применяли концентрат протромбинового комплекса человека – препарат октаплекс, 500 МЕ, в/в медленно со скоростью 1мл/мин. Доза и частота введения зависели от МНО, массивности и рецидивирования кровотечения. Осложнений, в виде сосудистых тромбозов или усугубления дыхательной недостаточности, в этих случаях не наблюдали. При проведении

диализного лечения учитывали возможность негативного влияния изменений внутрисосудистой гидродинамики на микроциркуляцию слизистых оболочек. Антикоагуляция осуществлялась введением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, как болюсно, так и инфузоматом. По окончании гемодиализа проводили нейтрализацию антикоагулянта протамина сульфатом, вводили этамзилат натрия, хлористый кальций, викасол.

Коррекция гиперкоагуляции у больных с токсической нефропатией заключалась во введении дезагрегантов (трентал 3–4 мг/кг в сутки, курантил 0,01–0,08 мг/кг в сутки, эуфиллин 4 мг/кг в сутки). При угнетении фибринолитической активности вводили компламин (ксантинола никотинат) в дозе 10–15 мг/кг сутки в течение 4–6 дней.

Такая тактика профилактики и коррекции геморрагических осложнений являлась нефропротективным мероприятием. Предупреждение геморрагического шока, ухудшения показателей системной гемодинамики (снижение сердечного индекса и рост общего периферического сопротивления), тяжелой анемии позволяло избежать колебаний почечного кровотока и вторичного повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек. Показатели почечной гемодинамики по данным допплерографии восстановились в течение 2-3 недель и не отличались достоверно от показателей контрольной группы. Нередко кровотечения развивались уже в стадии восстановления диуреза, однако повторное снижения темпа мочеотделения наблюдали лишь в одном случае. Эти осложнения были характерны для всех пациентов с ОПП. Поэтому вышеуказанная тактика интенсивной терапии и предупреждения геморрагических осложнений может служить моделью проведения интенсивной терапии и нефропротекции во всех группах ОПП.

Препараты, которые использовались в интенсивной додиализной и перидиализной терапиии для обеспечения нефропротекции, в каждом конкретном случае предупреждали осложнения, способные усугубить повреждение почек. Например, геморрагические осложнения предупреждали

введением препаратов, защищающих слизистую желудочно-кишечного тракта: блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол), обволакивающие (альмагель), вяжущие (0,5-2 % раствор танина) средства; кардиоренальные взаимоотношения оптимизировали введением мочегонных препаратов, препаратов, улучшающих пропульсивную способность сердечной мышцы и т.д. Так, «петлевые» диуретики (фуросемид, торасемид, ксипамид, этакриновая кислота) назначали преимущественно пациентам с преренальным, а также ренальным ОПП. По понятным причинам при субренальном ОПП любые классы диуретических препаратов были противопоказаны. Нефропротективный эффект петлевых диуретиков при ОПП был обусловлен их фармакологическими свойствами и способностью перераспределять кровоток «в пользу почечного». Так, ингибирование активного транстпорта натрия в восходящей части петли Генле петлевыми диуретиками, снижает потребление кислорода клетками почечных канальцев, в результате чего уменьшается ишемическое повреждение канальцев. При ренальном ОПП введение фуросемида (торасемида) может ускорить восстановление за счет более интенсивного «вымывания» некротического (миоглобинурия, гемоглобинурия) детрита, блокирующего просвет канальцев, что приводит к снижению реноваскулярного сопротивления и увеличению почечного кровотока

При кардиоренальном синдроме, сопровождающемся недостаточностью кровообращения в малом и большом круге, рассчитывали на быструю коррекцию водных нарушений и увеличение сердечного выброса за счет натрийуретического и диуретического эффекта препаратов. При условии гиперкалиемии, практически всегда развивающейся при ОПП, калийуретическое действие петлевых диуретиков являлось жизненноважным в интенсивной терапии. Кроме того, эффект фуросемида и торасемида был связан с непосредственным (фармакологическое свойство) расширяющим действием на периферические сосуды и снижением общего периферического сопротивления. Особенностью ксипамида, в силу угнетения реабсорбции в

дистальном отделе канальцев, являлось быстрое и мощное увеличение диуреза при преренальном (кардиоренальный, гепаторенальный синдром) ОПП. Этакриновую кислоту (урегит) целенаправленно использовали как мощный диуретик у пациентов с недостаточностью кровообращения и выраженных, плотных «нижних» отеках у пациентов с преренальным ОПП. Таким образом, назначение диуретиков позволяло контролировать водный баланс, жизнеопасную гиперкалиемию и, в ряде случаев, перевести олигурическое ОПП в неолигурическое. Это давало возможность расширить инфузионную терапию и ввести необходимые препараты, корригировать легочно-сердечную недостаточность, облегчить или сократить длительность ИВЛ. Четкие показания, короткие сроки применения диуретиков, отказ от использования нефармакопейных доз позволили предотвратить развитие ото- и нефротоксичности у наших пациентов.

При гепаторенальном синдроме нефропротекторное действие оказывали верошпирон (калийсберегающий диуретик) и допамин. Препараты способствовали перераспределению кровотока и улучшали клубочковую фильтрацию.

Часть препаратов непосредственно способствовало улучшению почечного кровотока. Так, допамин использовали для защиты почек от повреждения на основании его фармакологических свойств. Малые дозы 1-3 мкг/кг/мин обеспечивают вазодилятацию почечных артериол, увеличение СКФ, натрийуреза и диуреза. Применяли преимущественно при преренальных формах ОПП. Обязательно выполняли «допаминовую пробу» в течение суток для оценки эффективности и безопасности препарата. В случае отсутствия увеличения суточного диуреза препарат отменяли. При развитии побочных явлений (тахикардия, чувство сжатия за грудиной, беспокойство пациента) либо индивидуально уменьшали дозу препарата либо отказывались от его введения.

Ксантинола никотинат, эуфиллин препараты повышающие фибринолитическую активность крови; их использование обеспечивает

разрушение агрегатов форменных элементов крови и микротромбов в системе почечных капилляров, улучшение реологических свойств крови, увеличение сердечного выброса, снижение общего периферического сопротивления. С этой же целью применяли дипиридамол как антитромбоцитарный препарат. Это способствовало восстановлению почечного кровотока, укорочению периода олигоанурии и. таким образом, улучшению исхода ОПП.

Тактика интенсивной терапии ОПП

В целом, тактика интенсивной терапии в основной группе была построена на следующих принципах:

1. Обязательное выявление и уточнение причины ОПП с использованием всех современных возможностей, начиная от данных анамнеза и клинической картины заболевания, клинико-лабораторных исследований, включая s-NGAL, и заканчивая визуализационными методами (комлексное УЗИ почек с импульсноволновой допплерографией, КТ, МРТ, рентгенваскулярное исследование).

2. Определение модуля ОПП. Выделение пациентов в группу преренального, ренального или субренального ОПП.

3. Проведение индивидуального комплекса додиализной и перидиализной интенсивной терапии, заместительной почечной терапии и других активных методов детоксикации.

Таким образом, интенсивная терапия назначалась с учетом всех предложенных методов диагностики и клинической ситуации в каждом конкретном случае.

Реализация принципа уточнения причины

Использование всего вышеперечисленного комплекса обследований пациента с ОПП при поступлении, в стадии олигоанурии позволило уточнить диагноз и непосредственную причину, приведшую к формированию ОПП у 95 % пациентов. Приблизительно у 5 % пациентов диагноз формулировался как

ОПП неясного генеза. Хотя в дальнейшем, у части этих больных диагноз все-таки был уточнен с учетом течения ОПП и на основании динамики клинико-лабораторных данных, включая s-NGAL, а также изменений показателей артериального почечного кровотока по результатам допплерометрии. В группе сравнения (по данным архивного материала) диагноз ОПП неясного генеза был выставлен у 15 % пациентов.

Особенности интенсивной терапии определялись модулем ОПП. Однако, даже в пределах модуля, требовался индивидуальный подход с учетом непосредственной причины ОПП.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции с учетом непосредственной причины ОПП

В качестве примеров назначения индивидуальной интенсивной терапии представлены пациенты с некоторыми диагнозами по группам.

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 оказать целенаправленную нефропротекцию в самом раннем периоде.

В группе больных с РМ 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.

N.B. Выполнение лампасных разрезов на поврежденных участках тела не является нефропротективным мероприятием. Осложняется кровотечениями и гнойно-септическими осложнениями. Не способствует укорочению длительности стадии олигурии.

В группе больных с тромбозом почечной артерии единственно функционирующей почки индивидуальная тактика интенсивной терапии с нефропротекцией 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 допплеровского картирования.

2. Назначение УЗИ почек в режиме допплеровского 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; тромбоаспирацию 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.

Такая нефропротективная терапия явилась органосохраняющей, предотвратила сморщивание почки и необходимость в программном гемодиализе, обеспечила хорошее качество жизни крайне тяжелой группе пациентов.

Таким образом, индивидуальная тактика интенсивной терапии в этой группе больных включала все этапы, начиная от уточнения причины ОПП, оценки тяжести и, заканчивая целенаправленным вмешательством с соблюдением правил нефропротекции.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции у больных преренальной группы вследствие потерь 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 допплерографией, при необходимости КТ органов брюшной полости, фиброгастроскопия. Ретроспективно пациентов разделили на 2 подгруппы по степени нарушения артериального почечного кровотока. По данным допплерографии у 23 пациентов не было выявлено тяжелых нарушений артериального почечного кровотока. Хотя Vps было ниже нормы и составило 58 ± 2,3 см/сек, Ved существенно не снижалось, в среднем составило 20 ± 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 ± 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 4 мл/кг/сут, стерофундин – 6 мл/кг/сут, ГИК – 8 мл/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 клизмой дважды в сутки. При этом в течение 24 часов произошло снижение уровней мочевины в среднем на 10,0 ± 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 допплерографии. Vps и Ved были снижены в сравнении с данными в контрольной группе до 52,0 ± 2,3 и 11,1 ± 1,3 см/сек соответственно. RI составил 0,79 ± 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 4х 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 (23 человека) восстановления почечного кровотока консервативными мероприятиями; 2) коррекцию дизелектролитемии (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 дизэлектролитемии, так и необходимостью оперативного вмешательства с целью восстановления функции других органов и прекращения их повреждающего влияния на почки.

Индивидуальная тактика интенсивной терапии на основе нефропротекции у больных с ренальным ОПП (токсическая нефропатия)

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 допплерографии 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 ± 0,34нг/мл (13,6 ± 0,8 в контрольной группе), что было достоверно выше цифр в группах субренального и преренального 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 допплерографии 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, гипертермия (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 мелкоточечных 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 рентгенваскулярной 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 некорригируемых факторов риска развития ОПП. Такими факторами являлись: хроническое заболевания 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/час. В случае ургентной ситуации, непосредственно перед рентгенваскулярным исследованием вводили 400 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и 100 мл 4,2 % раствора соды–буфер. При возможности, было рекомендовано также продолжение гемодилюции 0,9 % раствором хлорида натрия на протяжении рентген - контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/час. Пациентам с темпом диуреза менее 0,3 мл/кг/час, явлениями легочно-сердечной недостаточности, гемодилюцию и ощелачивание

плазмы начинали немедленно после проведения рентген-контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/час на протяжении 8-12 часов. Больным с гипернатриемией ощелачивание плазмы не проводили. Было рекомендовано также внутривенное введение ацетилцистеина 10 мг/кг (2 ампулы по 300 мг в 20 мл физиологического раствора) внутривенно струйно в течение 5 минут до вмешательства и 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. В последний, 2013 год исследования было зарегистрировано меньше пациентов (4) с лекарственным ОПП, в том числе, благодаря целенаправленной консультативной помощи и профилактической нефропротекции.

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, 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, по возможности с допплеровским 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 допплерографии у 87 % пациентов выявлены нерезко выраженные нарушения почечной гемодинамики. Пиковая систолическая скорость была снижена до 64,01± 0,25 см/сек, конечная диастолическая скорость составила 20,3 ± 0,3 см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило 3,12 ± 0,08, индекс резистентности был повышен до 0,69 ± 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 ± 0,42 нг/мл (13,6 ± 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, мочевина 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. Диализное лечение потребовалось 5 пациентам в связи с формированием терминального гидронефроза. Летальность составила 5,1 % .

Таким образом, даже несмотря на позднее поступление больных с субренальным ОПП в ОИТ, 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.

Анализ факторов, влияющих на течение и исход ОПП

С целью оценки влияния на исход и особенности лечения ОПП был проанализирован ряд факторных признаков, которые потенциально могли иметь влияние на результаты лечения. При проведении анализа были рассмотрены результаты лечения 106 пациентов, у 14 из которых было ОПН средней тяжести, у 16 – тяжелое ОПН, у 76 больных зафиксирована крайне тяжелая форма ОПН (длительность олигоанурии более трех недель). Была поставлена задача выявления факторных признаков, связанных с результатами лечения больных ОПП, оценки степени и направления влияния этих факторных признаков на полученные результаты.

При проведении анализа использовался метод построения многофакторных математических моделей. Для предотвращения переобучения моделей и проверки их адекватности, все наблюдения (с использованием генератора случайных чисел) были разделены в 2 множества: обучающее (использовалось для расчета параметров модели, 76 случаев) и

подтверждающее (использовалось для проверки адекватности модели на новых данных, 30 случаев).

В качестве факторных признаков при построении математических моделей анализировались 18 показателей: возраст, пол, вариант 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 нефропротекции до поступления в ОИТ (0 – не проводилась, 1 – проводилась), проведение нефропротекции 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.

Результаты лечения больных с ОПП оценивали на основании:

1. Исхода:
   1) выжил, умер;
   2) функция почек восстановилась, утеряна (loss).
2. Длительности стадии олигоанурии и продолжительности заместительной почечной терапии:
   1) длительность стадии олигоанурии (свидетельствует о тяжести ОПП);
   2) необходимость заместительной почечной терапии (гемодиализ);
   3) количество гемодиализов (показатель тяжести ОПП). Далее представлен детальный анализ влияния основных факторных признаков на результаты лечения больных с ОПП.

Одной из главных целей успешного (эффективного) лечения ОПП является уменьшение длительности стадии олигоанурии. Чем быстрее восстанавливается диурез, тем меньше опасность развития тяжелых полиорганных нарушений и формирования необратимых изменений в почках. Длительность стадии ОА

определяет тяжесть ОПП. Выявлено, что наиболее значимыми факторными признаками, влияющими на длительность олигоанурии явились: вариант ОПП, проведение нефропротекции до поступления в ОИТ, проведение нефропротекции в ОИТ.

Установлено, что риск развития длительной олигоанурии при ренальном варианте ОПП повышается (p = 0,001), ОШ = 8,7 (95 % ДИ 2,3 – 32,9), по сравнению с преренальным вариантом 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) снижается, ОШ = 0,06 (95 % ДИ 0,01 – 0,56).

По данным нейросетевого моделирования, основными факторами, влияющими на длительность стадии олигоанурии являются: вариант 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, способствует укорочению длительности ОА. Это подтвержает 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 допплерометрия, ренография и др.) в полной мере невозможно.

Чем длительнее стадия олигоанурии, тем выше вероятность необходимости проведения заместительной почечной терапии, гемодиализа. Кроме того, необходимость проведения диализного лечения зависит от формирования сопутствующих ОПП полиорганных нарушений. Ургентными показаниями к началу диализной терапии являются:

1) «влажное легкое», осложненное отеком легких, дыхательной недостаточностью;

2) водно-электролитные нарушения, манифестирующие тяжелой гиперкалиемией с соответствующими изменениями на электрокардиограмме, гипернатриемий;
3) гастроэнтеропатия с явлениями динамической кишечной непроходимости;
4) энцефалопатия.

Необходимость проведения диализной терапии свидетельствует о формировании тяжелого ОПП. В результате проведения многофакторного анализа установлено, что необходимость использования ГД определяется вариантом ОПП и уровнем креатинина при поступлении в ОИТ. 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 также, что 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. В случае раннего определения варианта ОПП и профилактике трансформации преренального и субренального повреждения почек в ренальное, потребность в проведении заместительной почечной терапии уменьшается. Раннее установление причины и варианта ОПП также позволяют провести своевременную нефропротекцию и не допустить нарастания креатинина до диализных значений.

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

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском летального исхода, был проведен отбор значимых признаков с использованием метода генетического алгоритма. В результате проведения анализа было

отобрано 2 наиболее влиятельных факторных признака: наличие и характер полиорганных нарушений, проведение нефропротекции в ОИТ.

Установлено, что риск летального исхода статистически значимо (p = 0,001) снижается, ОШ = 0,009 (95 % ДИ 0,001 – 0,050) при проведении ранней нефропротекции в ОИТ. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что проведение нефропротекции в ОИТ с учетом этиологии, варианта ОПП, изменений почечного кровотока является одним из решающих факторов в осуществлении эффективной интенсивной терапии и улучшении прогноза ОПП.

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неполного восстановление функции почек (loss по классификации RIFLE, был проведен отбор значимых признаков. В результате проведения анализа было отобрано 3 факторных признака: вариант ОПП, характер полиорганных нарушений (ПОН первично – 1, вторично – 2, отсутствие – 0), проведение нефропротекции в ОИТ (1 – рано, 0 – поздно).

Установлено, что риск неполного восстановление 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).

Таким образом, проведенный многофакторный анализ на основе нейросетевого моделирования показал, что наиболее существенными факторами в благоприятном исходе ОПП (укорочение длительности стадии олигоанурии, снижение летальности, полное восстановление функции почек) являются: проведение ИТ, обеспечивающей нефропротекцию как до поступления в ОИТ, так и в процессе лечения в отделении; а также уточнение причины и варианта ОПП.

Совершенствование диагностики и проведение индивидуальной интенсивной терапии с заместительной почечной терапией и перидиализным

сопровождением привело к улучшению результатов лечения больных с ОПП в ОИТ.

В группе сравнения (107 больных) умерли 28 человек, летальность составила 26,2 ± 3,7 %. Длительность олигоанурии в группе сравнения составила 22,6 ± 1,2 суток. 30-дневная выживаемость в группе сравнения составила 74 % (79 пациентов). Длительность олигоанурии в основной группе достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась до 14,3 ± 0,9 суток. 30-дневная выживаемость была выше ($p < 0,05$) в исследуемой группе и составила 86,4 % (216 больных) В исследуемой группе из 250 больных умерло 38 пациентов, летальность составила 15,2 ± 0,5 %. Абсолютный риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,027$) снизился на 11 % (95 % ДИ 2,1-20,8).

ВЫВОДЫ

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 допплерографические показатели: максимальная систолическая (Vps), конечная диастолическая (Ved) 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. Vps в основном стволе почечной артерии – 42,4 ± 0,15 см/сек; Ved – 6,04 ± 0,03см/сек; S/D - 8,96 ± 0,27; RI был повышен до 0,85 ± 0,01 и являлся ($p<0,05$) самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПП. При ОПП преренального ґенеза в стадии олигоанурии пиковая систолическая скорость была снижена до 59,5 ± 0,2 см/сек, конечная диастолическая скорость – до 15,2 ± 0,2 см/сек, S/D соотношение составило 4,0 ± 0,2, индекс резистентности был повышен до 0,75±0,02. При субренальном ОПП пиковая систолическая скорость была снижена до 64,01 ± 0,25 см/сек, конечная

диастолическая скорость составила 20,3 ± 0,3 см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило 3,12 ± 0,08, индекс резистентности был повышен до 0,69 ± 0,02. При тромбозе основного ствола почечной артерии кровоток полностью отсутствовал.

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 ± 0,14 см/сек, конечная диастолическая достигла 24,3 ± 0,25 см/сек, индекс резистентности почечных артерий составил 0,65 ± 0,015, а систоло-диастолическое соотношение – 2,83 ± 0,04. При ренальном ОПП пиковая систолическая скорость составила 56 ± 0,1 см/сек, конечная диастолическая – 17,5 ± 0,2 см/сек, индекс резистентности почечных артерий 0,69 ± 0,13, S/D – 3,22 ± 0,02. У 17 пациентов этой группы показатели оставались нарушенными, линейные скорости кровотока оставались низкими, а индекс резистентности – высоким, соответственно: Vps, при этом составило 44,8 ± 0,15 см/сек; Ved – 11,9 ± 0,1 см/сек, RI – 0,73 ± 0,05, S/D – 3,8 ± 0,05.

При субренальном ОПП пульсовая скорость кровотока составила 69,35 ± 0,15 см/сек, конечная диастолическая скорость увеличилась до 24,5 ± 0,25 см/сек, индекс резистентности снизился до 0,64 ± 0,01, а S/D составило 2,8 ± 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 ± 5,0 см/сек, диастолическая – 18,9 ± 1,2 см/сек, а индекс резистентности – 0,715 ± 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 ± 6 см/сек, конечная диастолическая – 13,38 ± 4,2 см/сек, а индекс резистентности – 0,75 ± 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 ± 0,02 и достоверно ($p < 0,05$) отличался от его уровня (0,85 ± 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 ± 0,8 нг/мл). Достоверной разницы между

показателями s-NGAL у больных с преренальным ОПП (31,99 ± 0,49 нг/мл) и ренальным ОПП (32,99 ± 0,34 нг/мл) в стадии олигоанурии не выявлено. У больных с субренальным ОПП в стадии олигоанурии показатели s-NGAL (14,56 ± 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 восстановление 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 нефропротекция 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 нефропротекция 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 ± 3,7 %. Длительность олигоанурии в группе сравнения составила 22,6 ± 1,2 суток. Длительность олигоанурии в основной группе достоверно (p < 0,05) уменьшилась и составила 14,3 ± 0,9 суток. В исследуемой группе из 250 больных умерло 38 пациентов, летальность составила 15,2 ± 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 допплерографией.
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: рентгенваскулярными 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 допплеровское 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 тромболизисом 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 соды-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/час, а также инфузия 4,2 % раствора соды-буфер 1 мл/кг/час. Пациентам с темпом диуреза менее 0,3 мл/кг/час, явлениями легочно-сердечной недостаточности, гемодилюцию и ощелачивание плазмы необходимо назначать немедленно после проведения рентген-контрастного исследования со скоростью 0,5 мл/кг/час 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 5 мг/кг после.
7. Отсутствие достоверного улучшения показателей почечного кровотока по данным допплерографии, 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, И. В. Острая почечная недостаточность у больных в критическом состоянии / И. В. Александрова, С. И. Рей, Э. И. Первакова // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 72-76.
2. Аниконова, Л. И. Контраст-индуцированная нефропатия / Л. И. Аниконова, С. А. Болдуева; под. ред. В. Г. Радченко // Актуальные вопросы внутренних болезней. – Санкт-Петербург : ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава, 2010. – С. 10-15.
3. Арутюнов, Г. П. Антагонисты кальциевых каналов и нефропротекция / Г. П.Арутюнов, Л. Г.Оганезова // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2010. – № 9 (3). – С. 160-164.
4. Бакстер, Г. М. Ультразвуковые исследования мочевыделительной системы / Г. М. Бакстер, П. С. Сидху; пер. с англ. под ред. А. В. Зубарева, Л. М. Гумина, М. А. Васильевой. – Москва : Медпресс-информ, 2008. – 243 с.
5. Брюханов, В. М. Сосудисто-тканевые реакции почки в условиях экспериментальной патологии / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, С. В. Талалаев // Нефрология. – 2000. – № 3. – С. 82-85.
6. Вельков, В. В. NGAL (липокалин 2) – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: значение для нефрологии и кардиохирургии (часть 1) / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 1 (59). – С. 42- 57.
7. Вельков, В. В. NGAL (липокалин 2) – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек (часть 2) / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 2 (60). – С. 46-55.
8. Витворт, Дж. А. Руководство по нефрологии / Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренс; пер. с англ. – Москва : Медицина, 2000. – 485 с.
9. Глазун, Л. О. Особенности ультразвуковой картины почек и внутрипочечной гемодинамики у больных с острой почечной

недостаточностью различного генеза / Л. О. Глазун // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 13-20.

10. Дуган, И. В. Цветная допплерография в диагностике заболеваний почек / И. В. Дуган, В. Е. Медведев. – Киев : ВБО «Украинский Допплеровский Клуб», 2008. – 144 с.
11. Ермоленко, В. М. Острая почечная недостаточность / В. М. Ермоленко // Нефрология. Руководство для врачей / [под ред. И. Е. Тареевой]. – Москва : Медицина, 2000. – С. 580-595.
12. Ермоленко, В. М. Ингибиция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нефропротекция / В. М. Ермоленко, Н. Н. Филатова, А. Ю. Николаев // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 30-42.
13. Законь, К. М. Диференційоване застосування гемодіалізу або гемофільтрації в комплексному лікуванні кардіохірургічних пацієнтів із гострим пошкодженням нирок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.37 «Нефрологія» / К. М. Законь. - Київ, 2014. – 22 с.
14. Зубарев, А. В. Допплеровские ультразвуковые методы исследования в уронефрологии / А. В. Зубарев, В. Е. Гаженова // Методика цветового дуплексного сканирования (картирования) при исследовании почек и верхних мочевых путей. – Москва : Медицина, 2004. – С. 325-352.
15. Иванов, Д. Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д. Д. Иванов. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 200 с.
16. Квятковський, Є. А. Ультрасонографія і допплерографія в діагностиці захворювань нирок / Є. А. Квятковський, Т. О. Квятковська. – Дніпропетровськ : Нова ідеологія, 2005. – 318 с.
17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения : рекомендации Научного общества нефрологов России. – Москва, 2014. - 16 с.

18. Клиренс свободной воды как критерий оценки нормализации функционального состояния почек при острой почечной недостаточности в стадии восстановления диуреза и периоде реабилитациии / В. И. Черний [и др.] // Університетська клініка. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 80-86.
19. Кузьмин, О. Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных с сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом / О. Б. Кузьмин // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 20-29.
20. Кулаков, Г. П. Острая почечная недостаточность / Г. П. Кулаков // Болезни почек: руководство для врачей / [под ред. С. И. Рябова]. – Ленинград : Медицина, 1982. – С. 297-311.
21. Кушніренко, С. В. Ренопротекція у дітей з хронічною хворобою нирок / С. В. Кушніренко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – № 3. – С. 20-26.
22. Лечение геморрагических осложнений у больных с тяжелой формой острой почечной недостаточности / Е. К. Шраменко [и др.] // Медицина неотложных состояний. - 2009. - № 3-4. - С. 63-66.
23. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69-76.
24. Мартин, К. Патофизиология острой почечной недостаточности / К. Мартин // Почки и гомеостаз в норме и при патологии / под ред. С. Клара. – Москва : Медицина, 1987. – С. 342-360.
25. Миронов, Л. Л. Рабдомиолиз / Л. Л. Миронов // Медицина неотложных состояний. –2006. – № 6. – С. 7-14.
26. Назаренко, Г. И. Допплерографические исследования в уронефрологии / Г. И. Назаренко, А. Н. Хитрова, Т. В. Краснова. – Москва : Медицина, 2002. – 152 с.

27. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2002. – 566 с.
28. Никифоров, Ю. В. Заместительная почечная терапия в реаниматологии / Ю. В. Никифоров, А. А. Еременко, А. А. Рагимов // Трансфузиология в реаниматологии. – Москва : Мед. информ. агентство, 2005. – С. 388-509.
29. Николаев, А. Ю. Фармакологическая нефропротекция при хронической болезни почек: современные возможности и перспективы (обзор иностранной литературы) / А. Ю. Николаев // Терапевтический архив. – 2012. – № 6. – С. 77-80.
30. Новикова, Р. И. Острая почечная недостаточность / Р. И. Новикова, Е. К. Шраменко // Лікування та діагностика. – 2003. – № 4. – С.16-23.
31. Орлова, Е. А. Модуляция апоптотических процессов через внутрипочечные регуляторные системы при острой почечной недостаточности / Е. А. Орлова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 77-84.
32. Основи нефрології / за ред. проф. М. О. Колесника. – Київ : ТОВ «Доктор-Медіа», 2008. – 340 с.
33. Острая ишемическая болезнь почек (инфаркт почки) // Рациональная фармакотерапия в нефрологи / под ред.: Н. А. Мухина, Л. В. Козловской, Е. М. Шиловой. – Москва : Литтерра, 2006. – С. 356-361.
34. Острое повреждение почек / [А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев, И. Г. Каюков]. – Москва : МИА, 2015. – 488 с.
35. Острое повреждение почек : исторические аспекты и критерии диагностики / Ю. В. Копылова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII, № 1. – С. 94-99.
36. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность : некоторые уроки международных инициатив / А. В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 7-12.

37. Острое повреждение почек при трансплантации сердца: факторы риска и показания к заместительной почечной терапии / Ю. Копылова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 419–425.
38. Острое повреждение почек у больных с инсультом / М. В. Мензоров [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 55-60.
39. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии / М. В. Мензоров [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 8-12.
40. Практические рекомендации KDIGO - 2012 / сокр. перевод с англ. – Санкт-Петербург : ООО Ай-Пи, 2012. – 48 с.
41. Петренко, О. В. Поєднане гостре пошкодження нирок та легень / О. В. Петренко, К. М. Законь, В. Б. Дударенко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 4. – С. 45-61.
42. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва : ГЭОТАР-МЕД., 2003. – 144 с.
43. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек / А. В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 9-18.
44. Протокол діагностики, профілактики і лікування гострого пошкодження нирок (ГПН) / М. О. Колесник [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 3. – С. 22-34.
45. Прогностическое значение показателя клиренса свободной воды у больных с острой почечной недостаточностью / В. И. Черний [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 1 (д). – С. 250-251.
46. Ранняя диагностика нарушений внутрипочечного кровотока у больных с эссенциальной артериальной гипертензией / Е. С. Крутиков [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 2. – С. 30- 35.
47. Сагалевич, А. І. Удосконалення малоінвазивних та ендохірургічних методів лікування різних форм сечокам`яної хвороби: автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня доктора. мед. наук : спец. 14.01.06 «Урологія» / А. І. Сагалевич. – Харків, 2013. – 43 с.

48. Смирнов, А. В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4 / А. В. Смирнов // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 11- 19.
49. Стецюк, Е. А. Основы гемодиализа / Е. А. Стецюк; под ред. Е. Б. Мазо. – Москва : ГЭОТАРМЕД, 2001. – 320 с.
50. Тишко, А. Н. Цистатин С и его значение в диагностике поражения почек у больных с длительно текущим ревматоидным артритом / А. Н. Тишко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 1. – С. 74-79.
51. Томилина, Н. А. Острая почечная недостаточность / Н. А. Томилина, О. Л. Подкорытова // Интенсивная терапия / под ред. : Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. I. – С. 856-879.
52. Томилина, Н. А. Острая почечная недостаточность / Н. А. Томилина, О. Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 4–20.
53. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – Москва: Издательство МИК, 2004. – 491 с.
54. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – Москва : Триада, 1999. – 896 с.
55. Ягмуров, О. Д. Гистогематический барьер нефрона как биологическая система при патологии почек / О. Д. Ягмуров // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 7-12.
56. Яковлева, И. И. Современный взгляд на показания для заместительной почечной терапии у больных реанимационного профиля / И. И. Яковлева // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 400-407.
57. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments / P. Murray [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 864–868.

58. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54. – P. 1012–1024.
59. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness / X. Valette [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 857–865.
60. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury / M. P. Castaneda [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 76. – P. 834-839.
61. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
62. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients / H. E. Wang [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2012. – Vol. 35. – P. 349-355.
63. Acute kidney injury: controversies revisited / Yong Kenneth [et al.] // Int. J. Nephrol. – 2011. – P. 14. – from : http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/ articles /PMC3108161/
64. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database / M. Joannidis [et al.] // Intensive Care Med. – *2009*. – Vol. 35, № 10. – P. 1692-1702.
65. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke / M. Khatri [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 25-30.
66. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta [et al.] // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11, № 2. – R. 31.
67. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G. M. Chertow [et al.] // JASN. – 2005. – Vol. 16. – P. 3365-3370.

68. Acute Peritoneal Dialysis Prescription / S. M. Korbet // Handbook of Dialysis. – [4th edit.] – Philadelphia : Lippincott Williams &Wilkins, 2007. – P. 153-202.
69. Acute peritoneal dialysis: what is the «adequate» dose for acute kidney injury? / C. Y. Chionh [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25, N 3. – P. 155-160.
70. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // Critical Care. – 2004. – № 8. – P. 204-212.
71. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.
72. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome / W. Metcalfe [et al.] // QJM. – 2002. – Vol. 95. – P. 579–583.
73. Ajith, T. A. Co-supplementation of single and multi doses of vitamins C and E ameliorates cisplatin-induced acute renal failure in mice / T. A. Ajith // Exp. Toxicol. Pathol. – 2009. – Vol. 61, N 6. – P. 565-571.
74. Ajith, T. A. Protective effect of Zingiber officinale roscoe against anticancer drug doxorubicin-induced acute nephrotoxicity / T. A. Ajith, M. S. Aswathy, U. Hema // Food Chem. Toxicol. – 2008. – Vol. 46, N 9. – P. 3178-3181.
75. Ake, J. A. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion / J. A. Ake // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, N 6. – P. e673-e680.
76. A1 adenosine receptor allosteric enhancer PD-81723 protects against renal ischemia-reperfusion injury/ S. W. Park, [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2012. – Vol. 303, N 5. – P. F721
77. Ali, B. H. Does gum Arabic have an antioxidant action in rat kidney? / B. H. Ali // Ren. Fail. – 2004. – Vol. 26, N 1. – P. 1-3.
78. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin / J. Mishra [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. –Vol. 15. – P. 3073–3082.

79. Amerling, R. Continuous flow peritoneal dialysis: update 2012 / R. Amerling, J. F. Winchester, C. Ronco // Contrib. Nephrol. – 2012. – Vol. 178. – P. 205-215.
80. Annie, S. Effect of Cassia auriculata Linn. root extract on cisplatin and gentamicin-induced renal injury / S. Annie, P. L. Rajagopal, S. Malini // Phytomedicine. – 2005. – Vol. 12, N 8. – P. 555-560.
81. Arany, I. When less is more: apoptosis during acute kidney injury / I. Arany // Kidney Int. – 2008. – Vol. 74. – P. 261-262.
82. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients / V. Sargentini [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 485–493.
83. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury / A. Bernard [et al.] // Clin. Chem. – 1987. – Vol. 33. – P. 775–779.
84. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery / G. Wagener [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 485–491.
85. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality / J. Jones [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 402-408.
86. Attenuation of glycerol-induced acute kidney injury by previous partial hepatectomy: role of hepatocyte growth factor/c-met axis in tubular protection / E. Homsi [et al.] // Nephron. Exp. Nephrol. – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 95–106.
87. Bagshaw, S. M. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, N 5. – P. 1569-1574.
88. Basso, F. International survey on the management of acute kidney injury in critically ill patients / F. Basso, Z. Ricci, D. Cruz // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 214-220.

89. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 813–818.
90. Bellomo, R. Defining acute renal failure: physiological principles / R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 33–37.
91. Bertholet-Thomas, A. Post-diarrheal haemolytic uremic syndrome: when shall we consider it? Which follow-up? / A. Bertholet-Thomas // Arch. Pediatr. – 2011. – Vol. 18, N 7. – P. 823-830.
92. Biomarkers of acute renal injury and renal failure / R. F. Trof [et al.] // Shock. – 2006. – Vol. 26. – P. 245–253.
93. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review / S. G. Coca [et al.] // Kidney int. – 2008. – Vol. 73, № 9. – P. 1008-1016.
94. Biosynthesis of granule proteins in normal human bone marrow cells. Gelatinase is a marker of terminal neutrophil differentiation / N. Borregaard [et al.] // Blood. – 1995. – Vol. 85. – P. 812–817.
95. Bonani, M. Chronic kidney disease in the general practitioner's office / M. Bonani, T. Fehr // Praxis. – 2009. – Vol. 98, N 15. – P. 823-832.
96. Bonventre, J. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more / J. Bonventre // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 3265–3268.
97. Briguori, C. Contrast agent--associated nephrotoxicity / C. Briguori, D. Tavano, A. Colombo // Prog Cardiovasc Dis. – 2003. – Vol. 45, N 6. – P. 493–503.
98. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients / Jeremy Powell-Tuck [et al.]. – London, 2011 – 50 p.
99. Caspase-1-processed cytokines IL-1beta and IL-18 promote IL-17 production by gamma, delta and CD4 T cells that mediate autoimmunity / S. Lalor [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186, № 10. – P. 5738–5748.
100. Chawla, L. S. Acute kidney injury leading to chronic kidney disease and long-term outcomes of acute kidney injury: the best opportunity to mitigate acute

kidney injury? / L. S. Chawla // Contrib Nephrol. – 2011. – Vol. 174. – P. 182-190.

101. Cheng, K-L. Acute renal failure, caused by unilateral renal artery thromboembolism / K-L. Cheng, Sh-Sh. Tseng, D-CH. Tarng // Nephrol. Dial.Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 833-835.
102. Chionh, C. Y. Peritoneal dialysis for acute kidneyinjury: techniques and dose / C. Y. Chionh, S. Soni, D. N. Cruz // Contrib. Nephrol. – 2009. – № 163. – P. 278-284.
103. Chowdhury, P. The appropriate use of biomarkers in heart failure / P. Chowdhury, R. Choudhary, A. Maisel // Med. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 96, № 5. – P. 901–913.
104. Coca, S. G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. G. Coca, S. Singanamala, C. R. Parikh // Kidney Int. – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 442-448.
105. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass / O. Liangos [et al.] // Biomarkers. – 2009. – Vol. 14, № 6. – P. 423–431.
106. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure / D. E. Uehlinger [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 1630-1637.
107. Comparison of Methods for Hemodialysis Dose Calculation / V. Kovacic [et al.] // Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 170 -178.
108. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children / J. Zheng [et al.] // Pediatr. Cardiol. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 880–886.
109. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a metaanalysis / J. A. Kellum [et al.] // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 29-37.
110. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery / B. Manns [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 449–455.

111. Cruz, D. N. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury / D. N. Cruz, H. R. de Geus, S. M. Bagshaw // Semin Dial. – 2011. – Vol. 24, N 2. – P. 124-131.
112. Current role of color Doppler ultrasound in acute renal failure / M. Bertolotto [et al.] // Radiol. Med. – 2001. – Vol. 102, N 5-6. – P. 340-347.
113. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury / C. Briguori [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N 19. – P. 2117-2122.
114. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury*:* A Systemic Review and Meta-analysis / Z. Zhang [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, N 3. – P. 356-365.
115. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients / C. V. Thakar [et al.] // Int. J. Nephrol. - 2013. – Vol. 213. – P. 1-7. – ID 827459.
116. Deray, G. Nephro-protective effect of calcium antagonists / G. Deray // Presse Med. – 1999. – Vol. 28, N 30. – P. 1667-1670.
117. De Smedt, Delphine M. Economic evaluation of different treatment modalities in acute kidney injury/ Delphine M. De Smedt, Monique M. Elseviers // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27. – P. 4095-4101.
118. Devarajan, P. Case 31-2007: a man with abdominal pain and elevated creatinine / P. Devarajan, C. Parikh, J. Barasch // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 3. – P. 312.
119. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury / P. Devarajan // Contrib Nephrol. – 2007. – Vol. 156. – P. 203–212.
120. Devarajan, P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility / P. Devarajan // Am. J. Kidney. Dis. – 2008. – Vol. 52. – P. 395–399.
121. Devarajan, P. The future of pediatric acute kidney injury management-biomarkers / P. Devarajan // Semin. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 493–498.

122. Dharnidharka, V. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.
123. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal BestPractice (ERBP) / R. Vanholder [et al.] // NDT Plus. – 2010. – Vol. 3. – P. 234–246.
124. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound / M. Izumi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35, N 4. – P. 713-719.
125. Diuretics and mortality in acute renal failure / S. Uchino [et al] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1669-1677.
126. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury / A. Dewitte // Crit Care. – 2012. – Vol. 16, N 5. – P. R165.
127. Doppler spectrum analysis to diagnose rejection during posttransplant acute renal failure / J. W. Mercus [et al.] // Transplantation. – 1994. – Vol. 58, N 5. – P. 570-576.
128. Dual Action of Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 407-413.
129. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers / S. S. Soni [et al.] // Blood Purif. – 2009. – Vol. 28. – P. 165–174.
130. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / S. Herget-Rosenthal [et al.] // Kidney int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1115-1122.
131. Eckardt, K. U. Hypoxia-inducible transcription factors and their role in renal disease / K. U. Eckardt // Semin.Nephrol. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 363-372.
132. Eckardt, K. U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt // Kidney Int.Suppl. – 2005. – Vol. 99. – S46-S51.
133. Effect of acute renal failure, requiring renal replacement therapy, on outcome in critically ill patients / P. G. Metnitz [et al.] // Crit Care Med. – 2002. – № 9. – P. 2051-2058.

134. Endocityc delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 610-621
135. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit / J. Case [et al.] // Crit. Care Res. Pract. – 2013. - Vol. 2013. - № 479730. - doi: 10.1155/2013/479730.
136. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury / R. L. Yang [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 240-251.
137. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1) // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 15.
138. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions,conservative management and contrast-induced nephropathy / D. Fliser [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, № 12. – P. 4263-4272.
139. Finn, W. F. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy / W. F. Finn // Nephrol Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21, N 6. – P. 2-10.
140. Flower, D. The lipocalin protein family: structural and sequence overview / D. Flower, A. North, C. Sansom // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1482. – P. 9–24.
141. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically ill patients / E. Macedo [et al.] // Crit. Care. – 2010. – № 14. – R82.
142. Gabriel, D. P. Continuous peritoneal dialysis compared with daily hemodialysis in patients with acute kidney injury / D. P. Gabriel, J. T. Caramori, L. C. Martin // Perit. Dial. Int. – 2009. – Vol. 29, suppl. 2. – P. 62-71.
143. Gheisari, A. Diagnostic value of Doppler ultrasound in differentiating prerenal azotemia from acute tubular necrosis / A. Gheisari, M. Haghihgi // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 68-70.

144. Goldstein, S. Pediatrics: Acute kidney injury leads to pediatric patient mortality / S. Goldstein, P. Devarajan // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6, № 7. – P. 393–394.
145. Haase, M. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury / M. Haase // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – N 9. – P. 145-152.
146. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature / Y. Ympa [et al.] // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118, № 8. – P. 827–832.
147. Handbook of Dialysis / edit. : J. T. Daugirdas, T. S. Ing. – [2nd ed.]. – Boston : Little Brown, 1994. – 584 p.
148. Hawkins, R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome / R. Hawkins // Korean J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31, N 2. – P. 72–80.
149. Herget-Rosenthal, S. One step forward in the early detection of acute renal failure / S. Herget-Rosenthal // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1205–1206.
150. Hickey, C. A. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome / C. A. Hickey // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2011. – Vol. 165, N 10. – P. 884-889.
151. High-sensitive Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction / T. Gassenmaier [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 222, № 1. – P. 116–122
152. Ho, E. Evolving use of biomarkers for kidney injury in acute care settings / E. Ho, A. Fard, A. Maisel // Curr. Opin. Crit . Care. – 2010. – Vol. 16. – P. 399–407.
153. Hoste, E. A. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? / E. A. Hoste, M. Schurgers // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 4 (Suppl.). – P.146-151.
154. Huang, Y. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review / Y. Huang,

A. Don-Wauchope // Inflamm. Allergy. Drug Targets. – 2011. – Vol. 10, № 4. – P. 260–271.

155. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney / S. Gauer [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol. 72. – P. 1081–1087.
156. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative / A. Levin [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 50. – P. 1–4.
157. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative / B. A. Molitoris [et al.] // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2007. – N 3. – P. 439–442.
158. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function / Z. Endre [et al.] // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1119–1130.
159. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 12-20.
160. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study / C. V. Thakar [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2552-2558.
161. Initiation Strategies for Renal- Replacement Therapy in the Intensive Care Unit / S. Gauadry [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – № 2. – P. 122-133.
162. Interleukin-11 protects against renal ischemia and reperfusion injury / H. T. Lee [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. physiol. – 2012. – № 8. – P. 1216 – 1224.
163. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial / R. L. Lins [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 512-518.
164. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults / K. Rabindranath [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 18, N 3. – CD003773.

165. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen [et al.] // N. J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 10425–10432.

166. Jo, S. K. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: Why drugs haven't worked and what is on the horizon / S. K. Jo, M. H. Rosner, M. D. Okusa // Clin. J. Am. Soc. Nephrol – 2007. – N 2. – P. 356– 365.

167. Kassirer, J. P. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function / J. P. Kassirer // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 385-389.

168. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / P. Palevsky [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 649–672.

169. Kellum, J. A. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis / J. A. Kellum, M. Decker // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1526–1531.

170. Kes, P. Acute kidney injury in the intensive care unit / P. Kes, N. Jikic // Bosn. J. Basic. Med. Sci. – 2010. – N 10 (Suppl. 1). – S. 8-12.

171. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Inter. – 2012. – Suppl. 2. – P. 1–138.

172. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W. K. Han [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62. – P. 237–244.

173. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury / T. Ichimura [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 4135–4142.

174. Labriola, L. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials / L. Labriola, R. Crott, M. Jadou // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 1666–1672.

175. Lameire, N. Acute renal failure / N. Lameire, W. Van Biesen, R.Vanholder // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 417-430.

176. Lauschke, A. Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure / A. Lauschke // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69, N 9. – P. 1669-1674.

177. Lewington, A. Clinical practice guidelines acute kidney injury UK Renal Association, Final Version 08.03.11 / A. Lewington, S. Kanagasundaram. – [5-th Edition]. – London, 2011. – from: http: //www.renal.org/guidelines.

178. Lewington, A. J. P. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer / A. J. P. Lewington, J. Cerda, R. L. Mehta // Kidney Int. – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 457-467.

179. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury / T. Berger [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 1834-1839.

180. Long-term outcome after acute kidney injuryin critically-ill patients / S. Oeyen [et al.] // Acta Clin. Belg. Suppl. – 2007. – № 2. – P. 337-340.

181. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI / P. C. Wu [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 353-362.

182. Lopez-Hernandez, F. J. Potential utility of PPARalpha activation in the prevention of ischemic and drug-induced acute renal damage / F. J. Lopez-Hernandez, J. M. Lopez-Novoa // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76, N 10. – P. 1022-1024.

183. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial / R. Bellomo [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 2139–2143.

184. Ma, Q. Induction of proapoptic Daxx following ischemic acute kidney injury / Q. Ma, P. Devarajan // Kidney Int. – 2008. – Vol. 74. – P. 310-318.

185. Management of renal replacementtherapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices / P. Overberger [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – Vol. 2, N 4. – P. 623-630.

186. Marchewka, Z. Enzymuria and beta2-microglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies / Z. Marchewka, J. Kuzniar, A. Dlugosz // Int. Urol. Nephrol. – 2001. – Vol. 33. – P. 673–676.

187. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit / J. Westhuyzen [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 543–551.

188. McCullough, P. A. Radiocontrast-induced acute kidney injury / P. A. McCullough // Nephron Physiol. – 2008. – Vol. 109. – P. 61–72.

189. McCullough, P. A. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relation to mortality / P. A. McCullough, R. Wolyn, L. L. Rocher // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 103. – P. 368-375.

190. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury / R. Munshi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 165–175.

191. Mehta, R. L. Outcomes research in acute renal failure / R. L. Mehta // Semin Nephrol. – 2003. – Vol. 23. – P. 283–294.

192. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury / A. Akcan-Arikan [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71, № 10. – P. 1028–1035.

193. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the post-ischemic kidney / J. Rice [et al.] // Ren. Fail. – 2002. – Vol. 24. – P. 703–723.

194. Mori, K. Endocytic delivery of lipicalinsiderophoreiron complex rescues the kidney from ischemia ischemia-reperfusion injury / K. Mori // L. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 610-621.

195. Mori, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage / K. Mori, K. Nakao // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 967–970.

196. Naheed, Ansari. Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury / Ansari Naheed // Int. J. Nephrol. – 2011. – Suppl. – 10 p. – from : http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pmc/articles /PMC3118664/
197. NEFROINT Investigation Group. RIFLE-Based Data Collection/Management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit / F. Garzotto [et al.] // Blood Purif. – 2011. – Vol. 31, N 1-3. – P. 159-171.
198. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT) / P. Piccinni [et al.] // Minerva Anestesiol. – 2011. – Vol. 77. – P. 1072-1083.
199. Netrin-1 overexpression in kidney proximal tubular epithelium ameliorates cysplatin nephrotoxicity / A. Rajasundari [et al.] // Lab. Invest. – 2011. – Vol. 91, № 12. – P. 1717–1726.
200. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review / D. Cruz [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2012. – Vol. 50, № 9. – P. 1533–1545.
201. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – Vol. 15. – P. 442-449.
202. Nguyen, M. T. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / M. T. Nguyen, P. Devarajan // Pediatr Nephrol. – 2008. – Vol. 23, N 12. – P. 2151–2157.
203. Nickolas, T. Biomarkers in acute and chronic kidney disease / T. Nickolas, J. Barasch, P. Devarajan // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 127–132.
204. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study / A. Haase-Fielitz [et al.] // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 553–560.

205. Ostermann, M. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE / M. Ostermann , R. W. Chang // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, N 8. – P. 1837-1843.

206. Parikh, C. R. New biomarkers of acute kidney injury / C. R. Parikh, P. Devarajan // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 159–165.

207. Park, H. Urinary N-acetyl-b-D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study / H. Park, J. Hwang, A. Kang // BMC Nephrol. – 2012. – Vol. 13. – P. 93.

208. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis / P. Susantitaphong [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61, № 3. – P. 430–439.

209. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study / C. L. Dent [et al.] // Crit Care. – 2007. – N 11. - R127.

210. Platt, J. F. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis / J. F. Platt // Radiology. – 1991. – Vol. 179, N 2. – P. 419-423.

211. Ponce, D. Peritoneal dialysis for acute kidney injury:a viable alternative / D. Ponce, A. L. Balbi // Perit. Dial. Int. – 2011. – Vol. 31. – P. 387-389.

212. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients / G. Chertow [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68, № 6. – P. 2794–2800.

213. Predictors of mortality in a cohort of intensive care unit patients with acute renal failure receiving continuous renal replacement therapy / H. Brar [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2008. – Vol. 335. – P. 342–347.

214. Price, R. The role of NAG (N-acetyl-beta-d-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity / R. Price // Clin. Nephrol. – 1992. – Vol. 38. – P. 14–19.

215. Prowle, J. R. Continuous renal replacement therapy:recent advances and future research / J. R. Prowle, R. Bellomo // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – P. 521-529.

216. Prowle, John R. Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury / John R. Prowle, Antoine Schneider, Rinaldo Bellomo // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 207.

217. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass / S. M. Tuladhar [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53. – P. 261–266.

218. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Nejat [et al] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 3283–3289.

219. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium / F. Dieterle [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2010. – Vol. 28. – P. 455–462.

220. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler – based renal arterial resistive index / N. Lerolle [et al.] // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32, N 10. – P. 1553-1559.

221. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy : a systematic review / D. N. Cruz [et al.] // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. 66–78.

222. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury / M. M. Elseviers [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 9.

223. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C / D. Schnell [et al.] // Shock. – 2012. – Vol. 38, N 6. – P. 592-597.

224. Rifkin, M. D. Duplex Doppler examination in renal disease: evaluation of vascular involvement / M. D. Rifkin, R. Pasto, S. Goldberg // Ultrasound in medicine and biology. – 2016. – N 11. – P. 341-346.

225. Ronco, C. Acute Kidney Injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // Contrib. Nephrol. – 2007. – Vol. 156. – P. 1-12.

226. Saito, O. Two cases of renal hypouricemia in which dopamine infusion produced a good recovery from exercise-induced acute kidney injury / O. Saito // Clin. Nephrol. – 2011. – Vol. 76, N 2. – P. 83-90.

227. Salvadori, M. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations / M. Salvadori, E. Bertoni // World J. Nephrol. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 56-76.

228. Schiffl, H. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? / H. Schiffl, S. Lang // Mol. Diagn. Ther. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 199–207.

229. Schmieder, R. E. Nephroprotection by antihypertensive agents / R. E. Schmieder // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24, suppl. 2. – S.55-64.

230. Schnell, D. Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal / D. Schnell, M. Darmon // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38, N 11. – P. 1751-1760.

231. Schreiber, W. Investigation NITURA – Nitroglycerin and Urapidil influence on hemodynamic, methabolic and respiratory data in patients with arterial hypertension and lung edema / W. Schreiber, C. Woisetschlager, M. Hirschl // Therapia. – 2010. – № 4 (46). – С. 1-4.

232. Sefer, S. Renal artery thromboembolism: an unrecognized cause of acute renal failure / S. Sefer, P. Kes, I. Ratcovic-Gusic // Acta Clin. Groat. – 2005. – Vol. 44. – P. 47-52.

233. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases / M. Nishida [et. al.] // Pediatr. Int. – 2010. – № 1. – P. 44-52.

234. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy / A. Royakkers [et al.] // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 493–501.

235. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive

care unit / J. Schneider [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 933–939.

236. Simultaneous monitoring of multiple urinary cytokines may predict renal and patient outcome in ischemic AKI / O. Kwon [et al.] // Ren. Fail. – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 699–708.
237. Singbartl, K. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes / K. Singbartl, J. A. Kellum // Kidney Int. – 2012. – Vol. 81, № 9. – P. 819-825.
238. Teehan, G. S. Update on dialytic management of acute renal failure / G. S. Teehan, O. Liangos, B. L. Jaber // J. Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 130 –138.
239. Tejedor, A. Cilastatin protection against cyclosporin A-induced nephrotoxicity: clinical evidence / A. Tejedor // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23, N 3. – P. 505-513.
240. Temporal Changes in Incidence of Dialysis- Requiring AKI / R. K. Hsu [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 37-42.
241. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition / D. Goetz [et al.] // Mol. Cell. – 2002. – Vol. 10. – P. 1033–1043.
242. The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient / N. Lameire [et al.] // Kidney Int. – 1998. – Vol. 53, Suppl. 66. – P. 110-119.
243. The prevention of acute kidney injury in depth narrative review: Part 2. / N. Lameire [et al.] // NDT Plus. – 2009. – N 1. – P. 1-10.
244. The role of urinary liver-type Fatty Acid-binding protein in critically ill patients / E. Cho [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 100–105.
245. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group / F. Liano [et al] // Kidney Int. – 1998. – Vol. 5, N 66 (Suppl.). – P. 16–24.

246. The use color Doppler in acute renal failure / G. Nori [et al.] // Minerva Urol. Nefrol. – 2004. – Vol. 56, N 4. – P. 343-352.

247. Tidal versus other forms of peritoneal dialysis for acute kidney injury / L. Jiang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 13. – P. 6.

248. Tong, Z. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin as a survival factor / Z. Tong // Biochem. J. – 2002. – Vol. 391. – P. 441-448.

249. Triverio, P. A. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy / P. A. Triverio // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, N 7. – P. 2186-2189.

250. Umruddin, Z. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy / Z. Umruddin, K. Moe, K. Superdock // J. Nephrol. – 2012. – Vol. 25, N 5. – P. 776-781.

251. Urbschat, A. Biomarkers of kidney injury / A. Urbschat, N. Obermller, A. Haferkamp // Biomarkers. – 2011. – Vol. 16. – P. 22–30.

252. Uremia impacts renal inflammatory cytokine gene expression in the setting of experimental acute kidney injury / R. Zager [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 4. – P. 961–970.

253. Urinary a-GST and p-GST for prediction of dialysis requirement or in-hospital death in established acute kidney injury / V. Seabra [et al.] // Biomarkers. – 2011. – Vol. 16, № 8. – P. 709–717.

254. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery / W. K. Han [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – N 4. – P. 873–882.

255. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J. Koyner [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 12. – P. 2154–2165.

256. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W. K. Han [et al.] // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73. – P. 863–869.

257. Urinary Cystatin C and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery / J. Koyner [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 730–738.

258. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules / A. Kamijo [et al.] // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 165, № 4. – P. 1243–1255.

259. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy / T. Nakamura [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 439–444.

260. Urinary fatty acid binding protein in renal disease / A. Kamijo-Ikemori [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 374, № 1–2. – P. 1–7.

261. Urinary glutathione S-transferase as an early marker for renal dysfunction in patients admitted to intensive care with sepsis / C. Walshe [et al.] // Crit. Care. Resusc. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 204–209.

262. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study / M. Haase [et al.] // Crit. Care. – 2008. – N 12. – R96.

263. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C. Parikh [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 405–414.

264. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury / V. S. Vaidya [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. F517–F529.

265. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury / K. Manabe [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 557–563.

266. Urinary N-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 904–912.

267. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / G. Ramesh [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 3. – P. 395–401.

268. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients / K. Makris [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 79-82.

269. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation / G. Wagener [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 1717-1723.

270. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Septic Preterm Babies: A Preliminary Study / G. Genc [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2012. – PMID: 23277385

271. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients / Z. Zang [et al.] // Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 396–399.

272. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit / C. Parikh [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 3046–3052.

273. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation / J. Sirota [et al.] // BMC Nephrol. – 2013. – PMID:23327592

274. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery / C. Xin [et al.] // Ren. Fail. – 2008. – Vol. 30. – P. 904–913.

275. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study / M. Bennett [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – N 3. – P. 665–673.

276. Vaira, M. Renal protection with amifostine during intraoperative peritoneal chemohyperthermia (IPCH) with cisplatin (CDDP) for peritoneal carcinosis. Phase 1 study / M. Vaira // Minerva Med. – 2001. – Vol. 92, N 4. – P. 207-211.

277. Vijayan, A. Dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury / A. Vijayan, P. M. Palevsky // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – № 59. – P. 569-576.

278. Waikar, S. S. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury / S. S. Waikar, K. D. Liu, G. M. Chertow // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 844-861

279. Wystrychowski, A. Pentoxifylline augments fasting-induced nephroprotection in acute ischemic kidney injury in rats / A. Wystrychowski // Transplant. Proc. – 2009. – Vol. 41, N 8. – P. 2992-2993.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Комплекс додиализной и перидиализной интенсивной терапии у больных с преренальным и ренальным ОПП

Стадия ОПН	Цель мероприятий	Название мероприятий, препаратов
Олигоанурия	Поддержание объема циркулирующей крови, не допустить гипергидрации или ее прогрессирования (под контролем ЦВД, гематокрита)	1. Рестриктивный характер инфузионной терапии (суточное количество жидкости, вводимой внутрь или парентерально, не должно превышать потери с мочой, рвотой, диареей на 400 мл) 2. Ограничение и даже исключение (отек легких, мозга) введения изотонических солевых растворов и глюкозы 3. Исключение из плановой инфузионной терапии декстранов, гидроксиэтилированных крахмалов 4. Рекомендуется использовать: - концентрированные растворы глюкозы 10-20% 200-400 мл/сут; - альбумин 10-20% 100-200 мл/сут; - эритроцитарную массу (при уровне Hb ниже 70 г/л)
	Коррекция гиперкалиемии	- гипертонические растворы глюкозы 20-40%- 40-60мл/сут; - глюконат кальция 10% (до 40-60 мл/сут); - «сода-буфер» 100-200 мл/сут, 4% раствор гидрокарбоната натрия; - оксибутират натрия 4-6 г/сут
	Коррекция гипертензионного синдрома	- гипотенезивные препараты центрального действия – клонидин (peros или парентерально), моксонидин (физиотенс) - ингибиторы АПФ (эналаприл, фозиноприл, каптоприл); - блокаторы кальциевых каналов (амлодипин и др.); - α + β-блокаторы - лабеталол (лакардия – 60-120 мг/сут); - α-блокаторы с центральным действием-урапидил (эбрантил)

	При гипертоническом кризе	- клонидин (клофелин); - моксонидин (физиотенс); - фармадипин; - лабеталол; - урапидил (эбрантил)
	Разгрузка малого круга кровообращения	- нитраты; - папаверин + дибазол; - но-шпа; - наркотические анальгетики (промедол, морфин)
	Улучшение почечного кровотока (микро-циркуляции)	- эуфиллин 2 % 5 – 10 мл/сут; - пентоксифиллин (трентал) 5 мл/сут; - дипиридамол 4-6 мл/сут; - ксантинола никотинат 15 % 2 мл 2 р/сут в/м; - допамин в дозе 1-3 мкг/кг/мин при преренальном ОПП, проведение допаминовой пробы!
	Стимуляция диуреза	- петлевые диуретики фуросемид в/в 100 мг 1-2 р/сут; торасемид 80мг/сут; - ксипамид; - этакриновая кислота (урегит) при сердечной недостаточности; - верошпирон, при преренальном ОПП на фоне гепаторенального синдрома; - Осмодиуретики (только 10-20 % растворы глюкозы!)
	Гемостатическая терапия	- этамзилат натрия- 4-6 мл в/в, до 24 мл/сут; - нативная замороженная плазма 1–2 дозы; - ингибиторы протеаз: апротинин (контрикал, трасилол); - препараты транексамовой кислоты (транексам, циклокапрон), не более 3-х суток; - октаплекс при массивных, рецидивирующих кровотечениях
	Улучшения метаболизма миокарда	- рибоксин в/в 2 % 10 мл/сут; - милдронат в/в 10 % 5мл/сут; - актовегин в/в 100 мг 1-2 р/сут; - омакор

	Антиоксидантная терапия	- витамин С 600 мг 2 р/сут; - витамин Е в/м 100 мг/сут; - ацетилцистеин
	Подавление гиперкатаболизма	- ретаболил в/м 1 мл 1 раз в 5-7 дней
	Устранение дыхательных расстройств	- препараты, нормализующие бронхиальный секрет - лазолван в/в 60 мг 2-3 р/сут; - препараты, восстанавливающие сурфоктант липин 500 мг 1-2 р/сут , сузакрин; - ингаляции кислорода, ИВЛ
	При отеке легких	- спирт 33% - 20 мл в/в; - кортикостероиды в/в: дексаметазон 8-12 мг или преднизолон 60 – 90 мг; - седативные препараты сибазон в/в 0,5 % -2 мл 2- 3 р/сут; - наркотические анальгетики (промедол 1% 1 мл в/м); - иллопрост (илломедин)
	Усиление естественной детоксикации через желудочно-кишечный тракт	- лечебная диарея (33% магнезии сульфат и др. слабительные препараты); - промывание желудка, очистительные клизмы; - гастроэнтеросорбция (карболайн, энтеросгель, атоксил)
	Устранение нарушений функции желудочно-кишечного тракта	- постоянный назогастральный зонд; - промывания желудка; - лечебная диарея (магнезии сульфат и др.); - очистительная клизма; - антихолинэстеразные препараты (церукал 2 мл 3 р/сут, прозерин 0,05 % 1 мл 3 р/сут)
	Профилактика и лечение язвенных стоматитов	- обработка полости рта растворами 3% перекиси водорода, фурациллина; - 2% раствора борной кислоты, облепиховым маслом, растворами витамина А

	Профилактика и лечение язвенно-геморрагических гастроэнтеритов	- антацидные препараты (маалокс, альмагель); - блокаторы протонной помпы – омепразол (омез), пантопразол (контролок); - блокаторы M_1 холинорецепторов
	Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений	- антибактериальная терапия, деэскалационный вариант: карбапенемы, фторхинолоны, защищенные пенициллины, цефалоспорины 3-4 поколений, макролиды, линезалид; - пассивная иммунокоррекция (человеческий гаммаглобулин, иммуноглобулины, антисинегнойная и антистафилококковая плазма); - профилактика пролежней; - уход за сосудистыми и уретральными катетерами, трахеостомами
	Улучшение функции печени	- гепатопротекторы: глутаргин, гептрал, легалон, эссенциале
	Коррекция анемии	- переливание эритроцитарной массы как можно меньших сроков хранения, эритропоэтин при ОПП на фоне ХПН или трансформации в ХПН
	Парентеральное питание	- нефротект 500 мл/сут при невозможности энтерального питания, истощении
Стадия восстановления диуреза	Восполнение потерь жидкости и электролитов (калия)	- изотонические растворы хлорида натрия и глюкозы; - полиионные растворы (Рингера, Фокса, Дарроу и др.); - растворы глюкозы с калием (ГИК); - калиево-магниевые растворы (аспарагинат); - растворы аминокислот (нефро!) - Нефротект
	Коррекция гипопротеинемии	- альбумин 10-20% растворы 100 мл; - свежезамороженная плазма
	Лечение гнойно-септических осложнений	- антибактериальная терапия; - иммунокоррекция

Локальный протокол оказания помощи при ОПП

При нарушении функции почек рекомендовано придерживаться термина острое повреждение почек, более широкого понятия, чем собственно острая почечная недостаточность (ОПН) в соответствии с рекомендациями международной междисциплинарной группы и Европейского общества интенсивной терапии. Рекомендовано выделять стадии острого повреждения почек (ОПП) согласно классификации RIFLE.

Диагностические критерии ОПП (RIFLE)

Категория	Критерий скорости клубочковой фильтрации	Критерий скорости мочеобразования
R isk (Риск)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч за 6 часов
I njury (Повреждение)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки в 2 раза или снижение СКФ > 50 %	Диурез < 0,5 мл/кг/ч за 12 часов
Failure (Недостаточность)	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 3 раза или снижение СКФ > 75% или увеличение концентрации креатинина сыворотки на 44 мкмоль/л за 24 часа или концентрация креатинина сыворотки более 354 мкмоль/л	Диурез < 0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия 12 часов
L oss (Потеря)	Персистирующая ОПН, более 4 недель (1-3 месяца)	
E nd (Терминальная стадия хронической болезни почек.)	Полная потеря функции почек > 3 месяцев	

1. Диагностика развития ОПП:

- снижение скорости мочеотделения менее 0,5 мл/кг/ч (ранний признак);
- суточный диурез менее 500 мл (олигурия);
- нарастание азотемии.

Все пациенты с ОПП должны быть обследованы в первые сутки, когда есть возможность предотвратить развитие тяжелого, диализозависимого ОПП. На этапах диагностики обязательным является тщательный сбор анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия мочевого пузыря, при необходимости его катетеризация.

Обследование включает: определение мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, белка, и других биохимических показателей плазмы крови в зависимости от клинической ситуации. «Развернутый» общий анализ крови с гематокритом и тромбоцитами, общий анализ мочи. Обязательным является комплексное ультразвуковое исследование почек с допплерографией сосудов. Режим допплеровского картирования показан при подозрении на наличие патологии сосудов почек и брюшного отдела аорты. При необходимости, для уточнения диагноза выполняется компьютерная томография органов брюшной полости;

С целью оказания адекватной помощи на ранней стадии развития ОПП необходимо приложить максимальные усилия для уточнения причины ОПП

2. Основные причины развития ОПП:

- нарушение гемодинамики (геморрагический, токсикоинфекционный, гемолитический, кардиогенный и другие виды шока, гиповолемия различного генеза);
- синдром длительного сдавления (СДС), рабдомиолиз другого происхождения;
- воздействие нефротоксических факторов (соли тяжелых металлов, суррогаты алкоголя, НПВС, рентгенконтрастные вещества, антибиотики и др.);
- лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;
- острое поражение сосудов почек (тромбоз, гломерулонефрит, пиелонефрит);
- острая обструкция либо повреждение почек, мочевых путей.

3. Где должен лечиться пациент с ОПП: критерии выбора

Место лечения зависит от причины, формы и стадии ОПП/ОПН. Пациенты с преренальным и ренальным ОПП подлежат стационарному лечению в отделениях интенсивной терапии или в центрах острого гемодиализа для проведения комплексного интенсивного лечения и применения методов заместительной почечной терапии (гемодиализа или перитонеального диализа). Больным с постренальным ОПП показано лечение в урологическом отделении.

Перевод больного с ОПП в специализированное отделение, оснащенное диализной аппаратурой осуществляется при необходимости проведения заместительной почечной терапии при условии транспортабельности пациента и отсутствии противопоказаний для выполнения гемодиализа. Тяжелая форма ОПП, как правило, является компонентом полиорганных нарушений при критических состояниях. В связи с полиорганными нарушениями, проведение интенсивной и заместительной почечной терапии должно осуществляться анестезиологом-реаниматологом в ОИТ, оснащенных специализированной аппаратурой. При этом предусматривается устранение основной причины критического состояния: шок, сепсис, отравление, рабдомиолиз, тромбоз сосудов почек и т.д.

Для определения места лечения (отделение интенсивной терапии, урологии или хронического гемодиализа) необходимо уточнение формы ОПП и дифференциальный диагноз с хронической почечной недостаточностью.

При ХПН: анамнез заболевания в течение достаточно длительного времени; больные жалуются на полиурию, жажду. Выражена анемия (может быть снижение уровня эритроцитов ниже 2,0 Т / л). Стойкая гипертензия в течение ряда лет с цифрами АД выше 200/100 мм рт.ст. На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка.

Определение модуля (варианта) ОПП:

- преренальное ОПП;
- ренальное ОПП;
- постренальное ОПП.

Интенсивная терапия зависит от причины, формы и стадии ОПП.

При **постренальном ОПП** (обструкция или повреждение мочевых путей) – восстановление пассажа мочи в условиях урологического (хирургического) отделения:

- устранение препятствия (удаление конкремента, лигатуры, опухоли);
- восстановление целостности при разрывах (мочевого пузыря, почки, мочеточника).
- восстановление пассажа мочи эндоурологическими методами (нефростомия, стентирование мочеточников и др.)

При **преренальном ОПП** – устранение и коррекция причины снижения кровотока в почках.

NB! Пролонгация устранения причины приводит к трансформации функциональных изменений в морфологические (некроз эпителия почечных канальцев) и необходимости проведения заместительной почечной терапии.

При **ренальном ОПП** лечение зависит от стадии заболевания (период начального действия фактора, стадия олигоанурии, стадия восстановления диуреза (полиурии).

I. В период начального действия фактора лечебные мероприятия зависят от причины, вызвавшей ОПП.

1. При острой циркуляторной нефропатии:

- восполнение и поддержание объема циркулирующей крови с учетом потерь;
- при сохраняющейся артериальной гипотонии использовать по показаниям инотропные (допмин) препараты и/или вазопрессоры (норадреналин, мезатон), глюкокортикостероиды;
- улучшение микроциркуляции: пентоксифиллин, ксантинола никотинат, эуфиллин, дипиридамол;
- петлевые диуретики (фуросемид, торасемид); допускается в ранней стадии острой циркуляторной нефропатии и введение маннитола с проведением маннитоловой пробы. При этом 50-75 мл маннитола вводится внутривенно в течение 20-30 мин. Если выделение мочи увеличивается на 30-40 мл/ч

(положительная маннитоловая проба), то лечение можно продолжить. Если увеличения диуреза не наступает, то **последующее назначение маннитола категорически противопоказано** в связи с опасностью развития отека легких;

2. При ОПП вследствие рабдомиолиза (миоглобинемия/-урия) и гемолиза (гемоглобинемия/-урия):

- гемодилюция;
- раннее ощелачивание плазмы и мочи (введение бикарбоната натрия);
- стимуляция диуреза.

3. При острой токсической нефропатии:

- раннее удаление яда (промывание желудка, гастроэнтеросорбция, лечебная диарея, форсированный диурез);
- введение соответствующих антидотов и антагонистов.
- При острой инфекционной нефропатии вследствие лептоспироза:
- раннее введение противолептоспирозного гамма-глобулина;
- антибиотикотерапия (карбенициллин, пенициллин, ампиокс).

5. При поражении сосудов почек:

- восстановление проходимости (рентгенваскулярное вмешательство, введение антикоагулянтов, тромбэктомия);
- лечение гломеруло-, пиелонефрита.

II. В олигурической стадии ОПН:

- ограничение объема инфузий и перорального приема жидкости;
- первые двое суток стимуляция диуреза большими дозами салуретиков (фуросемид – 2-10 мг/кг в сутки в/в; торасемид 0,5-1,0 мг/кг сут в/в; ксипамид 0,5-1 мг/кг сутки перорально);
- при гиперкалиемии внутривенное введение 10 % раствора хлористого кальция 30-40 мл в сутки, 40 % раствора глюкозы 40-60 мл в сутки, 2-6 г оксибутирата натрия, 4,2 % («сода-буфер») или 4% раствора бикарбоната натрия 100-200 мл в сутки;

– вызов специалиста отделения активных методов детоксикации для решения вопроса о необходимости применения гемодиализа и других эфферентных методов лечения.

4. Критерии назначения заместительной почечной терапии.

Решение о начале диализного лечения у больного с ОПП должно приниматься, в первую очередь, на основании анализа конкретной клинической ситуации, что включает (но не ограничивается) данные волемического, электролитного и метаболического статуса больного и возможности влияния заместительной почечной терапии на выявленные нарушения. ***Пороговые значения мочевины и креатинина плазмы крови не имеют первоочередного значения!***

Абсолютными показаниями для начала диализной терапии являются жизнеугрожающие проявления ОПП, требующие ургентного проведения гемодиализа:

– повышение уровня калия плазмы крови более 7 ммоль/л, сопровождающееся изменениями на ЭКГ (высокие готические зубцы Т, уширение желудочкового комплекса, появление атрио-вентрикулярной блокады, sine waves);
– гипергидратация с явлениями отека легких и анурией, резистентной к диуретикам.

Начало гемодиализа целесообразно отсрочить:

1. При отсутствии условий для его выполнения: тяжелая анемия, продолжающееся кровотечение, некорригируемая симпатомиметиками гипотония.
2. При появлении ранних признаков восстановления функции почек (нарастание суточного диуреза, увеличение экскреции с мочой азотистых шлаков).

Показатели креатинина требуют рассмотрения не изолированно, а в совокупности с суточным диурезом и показателями экскреции азотистых шлаков с мочой.

Заместительная почечная терапия должна назначаться с учетом не только показаний, но и противопоказаний и индивидуальных особенностей клинического течения заболевания. Обязательным условием является дренирование или устранение очага интоксикации (абсцесс, некроз и т.д.)

Противопоказания:

- Острое нарушение мозгового кровообращения (геморрагический инсульт).
- Стойкие и некорригируемые нарушения гемодинамики (гипотония, острый инфаркт миокарда).
- Терминальное состояние.

Сосудистый доступ для заместительной почечной терапии: артерио-венозный шунт; двухходовый катетер, установленный в магистральный сосуд (целесообразно под УЗИ-контролем).

NB! Не следует совмещать процедуру гемодиализа в один день с другими агрессивными вмешательствами (операция, пункция полостей, бронхоскопия и т.д.)

5. Критерии восстановления функции почек после перенесенного ОПП.

- стойкое увеличение диуреза;
- стойкая тенденция к снижению показателей азотемии и нормализация их;
- стойкое увеличение экскреции с мочой азотистых шлаков, электролитов;

Если в течение месяца диурез и функция почек не восстанавливаются, ОПП рассматривается как персистирующее (loss по классификации RIFLE) с возможной трансформацией в ХПН. Для дальнейшего лечения такие больные переводятся в отделения хронического гемодиализа или центры трансплантации.