

Государственное образовательное учреждение  
Высшего профессионального образования  
«Уральская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

Багин Владимир Анатольевич

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ФАКТОРЫ РИСКА И ПОКАЗАНИЯ К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
д. м. н. профессор Назаров А.В.

Екатеринбург 2011

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ СЕПСИСЕ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ).....	9
1.1. Диагностические критерии острого почечного повреждения...	9
1.2. Эпидемиология острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе и прогноз.....	15
1.3 Патогенез острого почечного повреждения при сепсисе.....	15
1.4. Недиализные методы терапии почечного повреждения.....	17
1.4.1. Инфузионная терапия и вазопрессорная/инотропная поддержка.....	17
1.4.2. Петлевые диуретики.....	19
1.4.3. Вазодилататоры.....	20
1.4.4. Ренопротективная роль инсулина, энтеральная и парентеральная поддержка.....	21
1.4.5. Синдром интраабдоминальной гипертензии как причина почечного повреждения.....	22
1.5. Почечно-заместительная терапия.....	23
1.5.1. Показания и время начала почечно-заместительной терапии.....	23
1.5.2. Интермиттирующая и постоянная почечно- заместительная терапия.....	24
1.5.3. «Дозирование» почечно-заместительной терапии.....	25
1.5.4. Выбор замещающего раствора, диализной мембраны и способа антикоагуляции.....	27
1.5.5. Внепочечные показания для почечно-заместительной терапии и родственных методов.....	29
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	31

2.1.	Критерии включения и исключения.....	31
2.2.	Исследуемые параметры и процедуры.....	34
2.3.	Исследуемая процедура гемофильтрации.....	38
2.4.	Исследуемая популяция пациентов.....	39
2.5.	Статистическая обработка.....	45
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ.....		47
3.1	Роль острого почечного повреждения в структуре полиорганной недостаточности.....	47
3.2.	Факторы риска развития острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом.....	52
3.3.	Факторы риска смерти у пациентов с сепсис- ассоциированным острым почечным повреждением.....	54
3.4.	ROC-анализ в оценке прогностической значимости шкал APACHE II, SOFA и AKIN.....	64
ГЛАВА 4. РОЛЬ РАННЕЙ ПРОДЛЕННОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ.....		68
4.1.	Влияние ранней продленной гемофильтрации на почечную функцию.....	68
4.2.	Влияние ранней продленной гемофильтрации на кислотно- щелочной статус.....	74
4.3.	Влияние ранней продленной гемофильтрации на динамику тяжести состояния и летальность.....	79
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		83
ВЫВОДЫ.....		92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		94

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы**

Острое почечное повреждение (ОПП) – сложный синдром, который до настоящего времени не имеет общепринятого определения и диагностической концепции. Лишь в последнее время благодаря мультидисциплинарному подходу удалось сделать своеобразный прорыв в этой области. Весомый вклад в изучение диагностических критериев, классификации острого почечного повреждения, патогенеза и терапии внесли такие авторитетные международные организации как исследовательские группы Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) и Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Недавно проведенные многоцентровые исследования показали, что острое почечное повреждение является независимым фактором риска смерти в ОРИТ [11,25]. Появляются работы, демонстрирующие, что даже незначительное повышение креатинина сыворотки может быть связано с увеличением летальности [93].

Среди важных причин почечного повреждения у пациентов в ОРИТ выделяются гиповолемия, кардиогенный шок, нефротоксичные медикаменты и рентгеноконтрастные вещества, обструктивная уропатия и пр. Но чаще всего ОПП связано с сепсисом и септическим шоком [11]. Почечное повреждение при сепсисе, как правило, развивается в рамках полиорганной недостаточности [97].

Вместе с тем, отсутствует четкое понимание патогенеза почечного повреждения при сепсисе, не говоря уже о показаниях, принципах профилактики, времени начала и выбора метода почечно-заместительной терапии.

Одной из наиболее важных является концепция потенциальной преодолемости и обратимости ранних стадий острого почечного повреждения, поэтому, определенную значимость приобретает раннее выявление и начало

терапии ОПП. Усилия, предпринимаемые с целью предотвращения прогрессирования ОПП, включая консервативные методы и почечно-заместительную терапию, могут способствовать снижению летальности [94].

В одном из ретроспективных исследований показано, что почечно-заместительная терапия увеличивает выживаемость, в случае более раннего начала, когда уровень мочевины не превышал 15.2 ммоль/л [67]. В некоторых других исследованиях критерием, разграничивающим раннее и позднее начало ПЗТ являлся уровень мочевины равный 27 ммоль/л [120]. Однако в ряде работ продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между ранним началом ПЗТ и выживаемостью [61].

Действительно, на практике довольно сложно показать влияние почечно-заместительной терапии на выживаемость, особенно при тяжелом сепсисе и септическом шоке, поскольку сам факт потребности в диализе является одним из факторов риска летального исхода [12].

### **Цель исследования**

Установить факторы риска развития острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе и факторы риска летального исхода при сепсис-ассоциированном почечном повреждении и оценить клиническую эффективность ранней постоянной гемофильтрации.

### **Задачи исследования**

1. Определить атрибутивную летальность и отношение шансов риска смерти при развитии острого почечного повреждения, показать диагностическую ценность шкалы AKIN.
2. Выявить факторы риска развития острого почечного повреждения и факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при развитии почечного повреждения.
3. Изучить влияние раннего применения постоянной гемофильтрации на

почечную функцию и показатели кислотно-щелочного состояния.

4. Оценить эффективность ранней постоянной гемофильтрации при сепсис-ассоциированном почечном повреждении по показателям тяжести состояния по шкале SOFA и по уровню 28-суточной летальности.

### **Научная новизна работы**

Определена атрибутивная летальность и отношение шансов риска смерти при развитии сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения. Выявлена положительная корреляция между степенью тяжести по шкале AKIN и летальностью.

Показано, что факторами риска развития острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе являются септический шок и возраст старше 60 лет, факторами риска смерти являются ОДН, энцефалопатия, септический шок, длительность ОПП  $\geq 1$  суток, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II  $>15$  баллов и по шкале SOFA  $>6$  баллов.

Доказано, что раннее начало продленной гемофильтрации у пациентов с неолигурической формой острого почечного повреждения II-III стадии по шкале AKIN благоприятно воздействует на почечную функцию, показатели кислотно-щелочного состояния и выживаемость.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование позволило обосновать необходимость применения шкалы AKIN для диагностики и прогнозирования исходов при сепсис-ассоциированном остром почечном повреждении.

Показана целесообразность определения в клинической практике факторов риска развития и факторов риска неблагоприятного исхода при ОПП.

Определена группа пациентов с тяжелым сепсисом и неолигурической формой острого почечного повреждения соответствующей II-III стадии по

шкале AKIN, у которых раннее проведение почечно-заместительной терапии в виде продленной гемофильтрации позволяет улучшить клинические исходы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Острое почечное повреждение наряду с острой сердечной недостаточностью, ОДН и энцефалопатией является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом. Атрибутивная летальность при развитии острого почечного повреждения составляет 28.21%, а отношение шансов риска смерти – ОШ=3.20 (95% ДИ 1.78-20.30). Риск неблагоприятного исхода в значительной степени зависит от степени тяжести ОПП по AKIN.
2. Факторами риска развития ОПП являются септический шок длительностью более 1 суток и возраст старше 60 лет. Факторами риска смерти при развитии ОПП являются: септический шок, ОДН, энцефалопатия, длительность ОПП  $\geq 1$  суток, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II  $>15$  баллов и по шкале SOFA  $>6$  баллов.
3. Раннее применение продленной гемофильтрации у пациентов с неолигурической формой ОПП благоприятно влияет на почечную функцию, что подтверждается повышением уровня диуреза и снижением концентрации креатинина, нормализацией показателей кислотно-основного состояния.
4. Раннее применение продленной гемофильтрации способствует благоприятному клиническому исходу, что определяется динамикой снижения тяжести состояния по шкале SOFA и снижением уровня 28-суточной летальности на 29.46%.

### **Публикации и внедрение результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано четыре научных публикации, из них три в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации №1, анестезиологии и реанимации №5, хирургического отделения №1, отделения хронического диализа и детоксикации МУ «Городская Клиническая Больница №40» г. Екатеринбурга. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы работы доложены на научно-практической конференции «Методы экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии», (г. Екатеринбург, 2007 г.); VI международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», (г. Москва, 2008 г.); международной научной школы для молодежи «Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, трансплантология, реаниматология, нанотехнологии». (г. Екатеринбург, 2009 г.); научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2010», (г. Екатеринбург, 2010 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 9 отечественных и 117 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 27 таблицами и 10 рисунками.



## ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ СЕПСИСЕ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

### 1.1. Диагностические критерии острого почечного повреждения

В течение многих лет не существовало общепринятых критериев почечного повреждения. Большинство ученых пользовались критериями диуреза и/или уровнем концентрации креатинина, однако конкретные цифры существенно отличались, что приводило к невозможности сопоставления результатов исследований. В литературе можно встретить определение острого почечного повреждения как увеличение концентрации креатинина сыворотки на 0.3 – 1.0 мг/дл (26-88 мкмоль/л) [17, 98]. Иногда в расчет принимался временной критерий нарастания креатинина, например в течение 48 часов [85]. Некоторые авторы пользовались абсолютными цифрами концентрации креатинина или мочевины сыворотки, а так же потребностью в диализе как критерием ОПН [64].

В последнее время по аналогии с понятием о синдроме острого легочного повреждения/остром респираторном дистресс-синдроме [113] возникла концепция стадийного протекания острого почечного повреждения/недостаточности. Одним из отражений этой концепции стала классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [10].

Согласно этой классификации почечная дисфункция может иметь пять стадий (классов): I – риск; II – почечное повреждение; III – почечная недостаточность; IV – потеря почечной функции и V – терминальная (хроническая) почечная недостаточность (таб. 1.1).

## Классификация RIFLE

Стадия ОПП	критерии КФ	критерии мочеотделения
Risk (Риск)	КК 150% от исходного, или снижение КФ > 25%	< 0.5 мл/кг в час в течение > 6 ч
Injury (повреждение)	КК 200% от исходного, или снижение КФ > 50%	< 0.5 мл/кг в час в течение > 12 ч
Failure (недостаточность)	КК 300% от исходного, или снижение КФ > 75%	<0.3 мл/кг в час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Loss (потеря)	Потеря почечной функции более 4 нед	
End stage renal disease терминальная ПН	Терминальная ХПН	

КФ – клубочковая фильтрация

КК – концентрация креатинина в сыворотке крови

Под острым почечным повреждением, согласно классификации RIFLE, понимается острое (развивающееся в течение 1-7 суток) нарушение функции почек, сопровождающееся снижением диуреза и/или клубочковой фильтрации и продолжающееся более 24 часов. Естественно, что повреждение почек может спонтанно или под действием терапии обрываться на любой стадии, кроме терминальной ХПН.

Следует обратить внимание, что классификация включает критерии клубочковой фильтрации и мочеотделения. В любом случае в расчет берется худший показатель. Если недоступны достоверные показатели клубочковой фильтрации, то пользоваться можно только критериями диуреза, несмотря на то, что это менее специфичный маркер почечного повреждения.

Рекомендуется пользоваться обозначением RIFLE-Fc в случае возникновения так называемой «ОПН на ХПН» (acute-on-chronic). При наличии олигурической формы ОПН следует использовать обозначение RIFLE-Fo (oliguria), может быть и сочетание - RIFLE-Fco (chronic, oliguria). Под олигурией понимается диурез менее 0.3 мл/кг в час в течение 24 часов.

Применение RIFLE-критериев не всегда позволяет оценить тяжесть поражения почек у конкретного больного. Кроме того, повышение концентрации креатинина в крови менее чем на 44 мкмоль/л (то есть значительно меньшее, чем предусмотрено RIFLE-критериями) все же ухудшает прогноз больных и нередко вызывает в дальнейшем необходимость в проведении почечно-заместительной терапии [93].

Существует известное ограничение в использовании шкалы RIFLE: стадия Risk и Injury имеет высокую чувствительность, но ряду пациентов будет выставлен диагноз острого почечного повреждения при отсутствии такового. С другой стороны стадия Failure и Loss имеет высокую специфичность, но у некоторых пациентов, имеющих грубое нарушение функции почек, может быть не выставлен диагноз ОПН.

В 2007 году благодаря мультидисциплинарному подходу международная исследовательская группа Acute Kidney Injury Network (AKIN) предложили концепцию острого почечного повреждения, как более общего понятия, чем острая почечная недостаточность [91]. Согласно AKIN – критериям, под острым повреждением почек (ОПП) понимается быстрое (в течение 48 часов) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение

креатинина сыворотки крови на 26 мкмоль/л (0.3 мг/дл) и более, или относительное его нарастание в 1.5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза менее чем 0.5 мл/кг/час в течение 6 часов. Уровень диуреза является наименее специфичным параметром для диагностики ОПП и может использоваться у септических пациентов лишь при адекватном восполнении дефицита жидкости и отсутствии постренальных причин олигурии. Согласно концепции AKIN острое повреждение почек включает три стадии (таб. 1.2).

Таблица 1.2

## Стадии острого повреждения почек по AKIN

стадия	концентрация креатинина сыворотки	диурез
I	увеличение на 26.4 мкмоль/л (0.3 мг/дл) или увеличение в 1.5-2 раза от базального уровня	менее 0.5 мл/кг/час в течение 6 ч
II	увеличение в 2-3 раза от базального уровня	менее 0.5 мл/кг/час в течение 12 ч
III	увеличение более чем в 3 раза от базального уровня или концентрация креатинина $\geq 354$ мкмоль/л (4 мг/дл) с острым увеличением, по крайней мере на 44 мкмоль/л (0.5 мг/дл)	менее 0.3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Важным вопросом является способ оценки клубочковой фильтрации (КФ). При относительно стабильном течении ОПН для этого можно пользоваться клиренсом эндогенного креатинина стандартизованного по площади поверхности тела (у взрослого человека с массой 70 кг площадь поверхности тела равна  $1.73 \text{ м}^2$ ). В России этот метод известен как проба Реберга-Тареева. В норме КФ равна  $95 \pm 20$  мл/мин у женщин,  $120 \pm 25$  мл/мин у мужчин или приблизительно  $75\text{-}100 \text{ мл/мин}/1.73\text{м}^2$  [48].

Более точным методом могла бы быть оценка клиренса инулина или радиоизотопов, но в рутинной практике эти способы не распространены [90].

В ряде случаев практикуется вычисление клиренса креатинина или уровня клубочковой фильтрации по креатинину сыворотки с использованием формул, например формулы Cockcroft и Gault [35]. Согласно этой формуле клиренс креатинина (без пересчета на  $1.73\text{м}^2$ )= $[(140\text{-возраст}) \times \text{вес(кг)}] / [(0.81 \times \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]$ . Вычисленный клиренс для женщин должен быть уменьшен на 15%. Несмотря на всю простоту данной формулы, ей не рекомендуется пользоваться при остром состоянии, так как уравнение корректно только при стабильном уровне креатинина плазмы.

Изменения показателей функционального состояния почек необходимо сравнивать с базальным уровнем. Поскольку у подавляющего большинства больных с подозрением на ОПН, исходный уровень креатинина неизвестен, базальный уровень концентрации креатинина в крови, адаптированный к возрасту и полу пациента, рассчитывается при заданном уровне КФ (75 мл/мин) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [16] с использованием предложенных экспертами ADQI критериев (таб. 1.3).

Базальный уровень концентрации креатинина в крови,  
соответствующий скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин.

Возраст, лет	Базальный уровень концентрации креатинина в крови, мкмоль/л	
	Мужчины	Женщины
20-24	115	88
25-29	106	88
30-39	106	80
40-54	97	80
55-65	97	71
>65	88	71

О восстановлении почечной функции судят по снижению уровня сывороточного креатинина до цифр  $< 150\%$  от исходных. Если уровень креатинина снизился менее значимо, но потребности в заместительной почечной терапии нет, то говорят о частичном восстановлении почечной функции.

## **1.2. Эпидемиология острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе и прогноз**

Установлено, что частота ОПН в ОРИТ составляет 5-7%, а летальность в этой группе пациентов может достигать 60% и более [11]. Систематический обзор, включающий публикации с 1956 по 2004 годы, продемонстрировал сохраняющуюся высокую летальность при почечной недостаточности (около 50%), несмотря на явный технический прогресс в области интенсивной терапии за эти годы [72].

Среди важных причин почечного повреждения у пациентов в ОРИТ называются гиповолемия, кардиогенный шок, нефротоксичные медикаменты и рентгеноконтрастные вещества, обструктивная уропатия и пр. Но чаще всего почечная недостаточность связана с сепсисом/септическим шоком [11]. Причем ОПН при сепсисе, как правило, развивается в рамках полиорганной недостаточности [97].

Частота встречаемости острого почечного повреждения у пациентов с сепсисом достаточно высока, и может достигать 35-50% и около 70% из них могут нуждаться в заместительной почечной терапии [12, 13, 21, 25]. Среди факторов риска ОПН у пациентов в ОРИТ называются потребность в заместительной почечной терапии (ОР=6.02;  $p<0.006$ ) и вазопрессорных/инотропных препаратах (ОР=4.61;  $p<0.001$ ) [12].

## **1.3. Патогенез острого почечного повреждения при сепсисе**

Самая частая форма ОПН – преренальная. Она возникает в результате гипоперфузии капилляров клубочков нефронов и, как правило, полностью обратима при устранении фактора, нарушающего почечную гемодинамику. К таким факторам в первую очередь относятся системные нарушения гемодинамики – острая гиповолемическая дегидратация, дистрибутивный шок, уменьшение сердечного выброса, синдром интраабдоминальной гипертензии. Длительно существующие нарушения внутрпочечной гемодинамики приводят

к формированию ренальной формы ОПН.

Классические представления о патогенезе ОПН связаны с экспериментами по пережатию почечных артерий у животных, в связи с чем возникла несколько упрощенная теория об ОПН как канальцевом некрозе, возникающем на фоне гипоперфузии. Однако существуют экспериментальные и клинические работы, показывающие, что при септическом почечном повреждении может быть нормальная или даже гиперперфузия почки, особенно при гипердинамических моделях сепсиса [49, 101]. Возможно, что в данном случае происходит некоторое перераспределение почечного кровотока, приводящее к ишемии медуллярного слоя, что в свою очередь может приводить сначала к дисфункции, а затем и к некрозу канальцевого эпителия [34].

Существует гипотеза о септической ОПН как особой форме нефропатии связанной с вазодилатацией приносящей и особенно выносящей артериол, то есть вопреки современным представлениям главенствующая роль отведена почечным клубочкам, а не канальцам. Giantomasso D. D. и соавт. в экспериментальной модели септической ОПН показали, что препараты, влияющие на клубочковую гемодинамику, такие как норадrenalин, могут существенно увеличивать почечный кровоток и диурез [81].

В любом случае гемодинамические нарушения являются лишь частью патогенеза септического почечного повреждения, не малая роль отводится и системному воспалительному ответу [32]. Известно, что как лейкоциты, так и клетки канальцевого эпителия почки посредством взаимодействия экзо- и эндотоксинов с Toll-like рецепторами способны к изменению транскрипции некоторых генов, отвечающих за синтез про- и противовоспалительных медиаторов. Следствием воспалительного каскада является активация и агрегация тромбоцитов, нейтрофильная инфильтрация, секвестрация крови в капиллярах и как результат возникает тканевая гипоксия. В итоге переход клетки на анаэробный метаболизм и другие иницирующие факторы приводят к активации каспазного каскада. Каспазы – семейство цистеиновых протеиназ,



главные эффекторы апоптоза, существуют в клетке как неактивные проформы, которые расщепляются на активные формы ферментов, активируя апоптоз (запрограммированную гибель клетки) [30]. В связи с вышеизложенным некоторые исследователи острый канальцевый некроз называют острым канальцевым апоптозом [115].

#### **1.4. Недиализные методы терапии почечного повреждения**

##### **1.4.1. Инфузионная терапия и вазопрессорная/инотропная поддержка**

Поскольку гипоперфузия является ведущим синдромом в патогенезе, как сепсиса, так и септического почечного повреждения, гемодинамическая поддержка играет ключевую роль в терапии. Однако вопросы объема и качества инфузии до сих пор активно обсуждаются. Наиболее известным стал подход, названный ранней целенаправленной терапией сепсиса и септического шока. Благодаря массивной гемодинамической поддержке и раннему (в первые 6 часов от момента госпитализации) достижению целевых параметров гемодинамики удалось снизить госпитальную летальность с 46.5% до 30.5% ( $p=0.009$ ) [54]. Под целевыми параметрами понимаются следующие показатели: ЦВД 8-12 mm Hg, АДср  $\geq 65$  mm Hg, диурез  $\geq 0.5$  мл/кг/ч, SvO<sub>2</sub> (насыщение гемоглобина кислородом смешанной венозной крови)  $\geq 70\%$ .

Однако существуют исследования, ставящие под сомнение агрессивную инфузионную терапию, особенно у пациентов с легочным и почечным повреждением. Консервативная инфузионная терапия (поддержание гидробаланса близкого к нулю) способна увеличить количество дней свободных от ИВЛ и количество дней проведенных вне ОРИТ в течение 28 дневного периода лечения, однако по понятным причинам может сопровождаться увеличением потребности в заместительной почечной терапии (с 10% до 14%,  $p = 0.06$ ) [36]. В большом многоцентровом исследовании SOAP-study (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) показано, что положительный гидробаланс в ходе терапии пациентов с почечным повреждением может быть

ассоциирован с большей частотой неблагоприятных исходов; так среди выживших пациентов гидробаланс составил  $0.15 \pm 1.06$  л/сут, а среди умерших  $0.98 \pm 1.5$  л/сут ( $p < 0.001$ ) [20].

Существующие систематические обзоры не выявили каких либо преимуществ декстранов, гидроксиптилкрахмалов или модифицированных желатинов перед кристаллоидными растворами [37, 38]. Однако есть некоторые опасения относительно использования растворов гидроксиптилкрахмалов с высокой молекулярной массой. В одном из исследований изучалось влияние гидроксиптилкрахмалов 200/0.6-0.66 и 3% растворов модифицированных желатинов на почечную функцию у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В группе крахмалов отмечалась более высокая частота ОПН – 42%, чем в группе желатинов – 23% ( $p = 0.028$ ), более высокая частота олигурии – 56% и 37% ( $p = 0.025$ ) и пиковая концентрация креатинина сыворотки – 225 мкмоль/л (95% ДИ 130-339) и 169 мкмоль/л (95% ДИ 106-273) ( $p = 0.04$ ) [62]. Еще в одном крупном исследовании VISEP-study (Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) так же показаны преимущества раствора Рингера-лактата перед гидроксиптилкрахмалом 200/0.5 в отношении частоты ОПН и частоты почечно-заместительной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом. Кроме того продемонстрирован дозозависимый эффект крахмалов: летальность в группе пациентов, получивших крахмалы в дозе  $\leq 22$  мл/кг/сут (в среднем 48.3 мл/кг за все время терапии) составила 30.9%, а в группе, получивших  $> 22$  мл/кг/сут (в среднем 136 мл/кг за все время терапии) – 57.6% ( $p < 0.001$ ) [76]. Исследований относительно безопасности применения гидроксиптилкрахмалов с низкой молекулярной массой – 130/0.4-0.42 при остром почечном повреждении пока недостаточно. В одной из последних работ объемы используемых растворов составили  $763 \pm 593$  мл за 48 часов терапии; естественно, что неблагоприятного влияния таких доз низкомолекулярных крахмалов на почечную функцию не установлено [103].

В литературе не доказаны преимущества включения в программу

инфузионной терапии растворов альбумина. В одном из наиболее широкомасштабных исследований SAFE-study (The Saline versus Albumin Fluid Evaluation) сравнивались две стратегии инфузионной терапии. Первая – с применением солевых растворов, вторая – с применением 4% раствора альбумина. Не было получено никаких существенных различий ни в продолжительности госпитализации и механической вентиляции, ни в частоте органной, в том числе и почечной недостаточности, ни в продолжительности почечно-заместительной терапии, ни в летальности [14]. Что касается применения гиперонкотических растворов альбумина (20-25%), то в этой области существует систематический обзор 25-ти рандомизированных клинических исследований, который продемонстрировал безопасность применения малых объемов (100-400 мл) гиперонкотического альбумина – относительный риск летального исхода  $OR=0.95$ ; (95% ДИ 0.78–1.17). Наибольший положительный эффект можно получить у больных циррозом печени и рефрактерным к лечению асцитом; в этой группе пациентов 20-25% растворы альбумина способствовали уменьшению частоты ОПН и повышению выживаемости по сравнению с гидроксипроксиэтилкрахмалом 200/0.5 –  $OR=0.57$  (95% ДИ 0.34-0.97) [108].

#### **1.4.2. Петлевые диуретики**

Многие врачи часто пользуются петлевыми диуретиками (фуросемидом) для того, чтобы перевести острое почечное повреждение из олигурической в неолигурическую форму, так как известно, что последняя протекает менее тяжело. До сих пор отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований о безусловной пользе петлевых диуретиков. Один из метаанализов включивший 9 исследований с 1966 по 2006 годы показал, что фуросемид достоверно не влияет на летальность ( $OR=2.10$ , 95% ДИ 0.67-6.63) и потребность в почечно-заместительной терапии ( $OR=4.12$ , 95% ДИ 0.46-37.2), но вместе с тем способен значительно увеличить риск ототоксичности ( $OR=3.97$ , 95% ДИ 1.00-15.78) [84]. Согласно другому систематическому

обзору, применение фуросемида способно достоверно ускорить восстановление диуреза в среднем на 7.7 сут (95% ДИ 2.08-12.51), при этом влияния на летальность, потребность в заместительной почечной терапии и скорость нормализации креатинина/мочевины не показано [114]. Петлевые диуретики могут не только увеличить диурез и экскрецию натрия, но и усугубить гиповолемию и таким образом усилить повреждение скомпрометированной почки, поэтому гиповолемия должна быть обязательно купирована до применения фуросемида [51]. Наилучший контроль над гидробалансом и меньшее количество побочных эффектов, а так же уменьшение дозы препарата достигается при медленном непрерывном введении фуросемида [89].

Еще одна ниша для применения петлевых диуретиков – контроль над ОПН при неполном восстановлении почечной функции после завершения курса почечно-заместительной терапии. В одном из оригинальных исследований продемонстрировано достоверное увеличение диуреза с  $117 \pm 158$  мл/час до  $247 \pm 774$  мл/час ( $p=0.003$ ) и экскреции натрия с  $37 \pm 48$  ммоль/л до  $73 \pm 48$  ммоль/л ( $p=0.001$ ), но не получено влияния на сроки восстановления почечной функции при применении после гемофильтрации фуросемида в дозе 0.5 мг/кг/час [66].

### **1.4.3. Вазодилататоры**

Допамин – мощный неселективный стимулятор дофаминовых рецепторов – D1 (ранее именовались D1A), D2 , D3 , D4 , D5 (ранее – D1B). В прошлом низкие («ренальные») дозы допамина (1-3 мкг/кг/мин) достаточно часто применялись для профилактики и лечения острого почечного повреждения. Существует необходимая теоретическая предпосылка для подобного метода терапии. В низких дозах допамин преимущественно стимулирует D1-допаминовые рецепторы сосудов внутренних органов, тем самым способствует вазодилатации и улучшает спланхничный (в том числе и почечный) кровоток и способен в первый день терапии увеличивать диурез на 24% (95% ДИ 14-35%), однако крайне незначительно снижает уровень креатинина

сыворотки, всего на 4% (95% ДИ 1-7%) и увеличивает клубочковую фильтрацию всего на 6% (95% ДИ 1-11%). К тому же проведенные в этой области исследования показали отсутствие достоверного влияния на потребность в диализной терапии и летальность при ОПН [82, 92]. Кроме того, известно, что применение допамина может являться независимым фактором риска фибрилляции предсердий (OR=1.73; p=0.01) [102]. В связи с чем, сейчас «ренальные» дозы допамина не рекомендуются для профилактики и лечения острого почечного повреждения.

В настоящее время активно изучается фенолдопам – селективный агонист постсинаптических допаминергических рецепторов. Один мета-анализ продемонстрировал весьма обнадеживающие результаты, показав, что фенолдопам способен снижать риск ОПН (OR=0.43; 95% ДИ 0.32-0.59; p<0.001), потребность в почечно-заместительной терапии (OR=0.54; 95% ДИ 0.34-0.84; p=0.007) и госпитальную летальность у пациентов ОРИТ (OR=0.64; 95% ДИ 0.45-0.91; p=0.01) [28].

#### **1.4.4. Ренопротективная роль инсулина, энтеральная и парентеральная поддержка**

Положительные эффекты внутривенной инсулинотерапии известны достаточно давно. Строгий контроль гликемии (глюкоза крови 4.4-6.1 ммоль/л) позволяет достоверно снизить летальность в ОРИТ (с 8% до 4.6%; p=0.04), частоту инфекций кровотока (с 7.8% до 4.2%; p=0.003) и полинейропатии критических состояний (с 51.9% до 28.7%; p=0.001) [77]. Кроме того, интенсивная инсулинотерапия показала свой ренопротективный эффект. В общей популяции реанимационных пациентов она позволяет в два раза сократить риск развития острого почечного повреждения F-RIFLE (с 3% до 1.5%; p=0.005), а у хирургических больных – позволяет снизить частоту олигурии (с 5.6% до 2.6%; p=0.004) и потребность в заместительной почечной терапии (с 7.4% до 4.0%; p=0.004) [119]. Однако метаанализ нескольких

исследований продемонстрировал высокую частоту гипогликемии, достигающую 14.1% в группе строгого контроля гликемии, поэтому в настоящее время предлагается поддерживать уровень глюкозы крови на уровне 6.1-8.3 ммоль/л [126].

Отдельной проблемой является профилактика ятрогенной гипергликемии. Фактором, в большей степени коррелирующим с выживаемостью является не столько доза введенного инсулина, сколько сам по себе низкий уровень гликемии [125]. Исходя из этого, сформулированы особенности нутритивной поддержки при стрессовой гипергликемии: при парентеральном питании в качестве донаторов энергии преимущественное использование жировых эмульсий, а при энтеральном - специализированных смесей типа «Диабет», а так же использование внутривенной инсулинотерапии [65].

ОПП при сепсисе редко существует как изолированная органная недостаточность. Назначая питание пациентам ОРИТ, врач должен учитывать сопутствующую патологию. У пациентов с ОПП и ОПН может быть полезным использование энтеральных смесей, специально подобранных по электролитному составу (уровню фосфата и калия).

В острой ситуации не рекомендуется использовать ограничительную стратегию в потреблении белка как средство отсрочки начала диализа, как это может быть применимо при ХПН. Во время заместительной почечной терапии приблизительная потеря аминокислот составляет 10-15 г/сутки, если поступление белка составляет  $< 1$  г/кг/сутки, это может привести к дефициту азота у таких пациентов. Пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии, должны получать 1.5-2.0 г/кг/сутки белка для поддержания положительного азотистого баланса [71].

#### **1.4.5. Синдром интраабдоминальной гипертензии как причина почечного повреждения**

Синдром интраабдоминальной гипертензии не редко встречается у пациентов ОРИТ. Частота указанного синдрома в общехирургической практике

еще детально не изучена, однако, при наличии известных факторов риска (тяжелый сепсис, некротизирующий панкреатит, кишечная непроходимость, ожирение и пр.) настоятельно рекомендуется проводить рутинный мониторинг интраабдоминального давления [53].

Повышение интраабдоминального давления (ИАД) было определено как независимый фактор риска развития почечного повреждения. Механизмы развития ОПН при этом множественные. В ходе исследований было показано, что при повышении ИАД отмечается уменьшение диаметра нижней полой вены. Такая компрессия сопровождалась снижением венозного возврата. Естественно, что дефицит венозного возврата у больных с гиповолемией проявляется в гораздо большей степени. Снижение венозного возврата, сердечного выброса и повышение ОПСС могут приводить к снижению почечного кровотока и соответственно к олигоурии, которая может продолжаться, несмотря на восстановление сердечного выброса, из-за гормональных влияний в виде повышения секреции антидиуретического гормона, альдостерона и ренина, снижения секреции натрийуретического пептида предсердий [57, 80].

Значительное повышение ИАД в сочетании с органной дисфункцией, называемое абдоминальным компартмент-синдромом в отсутствие адекватного лечения сопровождается 100% летальностью. В настоящее время хирургическая декомпрессия – единственное лечение, сопровождающееся достоверным снижением летальности при этом состоянии [52].

## **1.5. Почечно-заместительная терапия**

### **1.5.1. Показания и время начала почечно-заместительной терапии**

В литературе до сих пор четко не определены показания для почечно-заместительной терапии острого почечного повреждения. Это касается не только срока начала терапии, но и конкретных рекомендаций по уровню креатинина, мочевины, калия и пр.

Наиболее частыми показаниями к острому началу почечно-заместительной терапии являются признаки уремии при наличии лабораторных данных, подтверждающих повреждение почечной функции (клиренс креатинина  $<20-25$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup>). Кроме симптомов, ассоциированных с уремией, показаниями для экстренного диализа могут быть рефрактерная и прогрессирующая перегрузка жидкостью, неконтролируемая гиперкалиемия, тяжелый метаболический ацидоз, особенно у пациентов с олигурией. Пациентам с ОПН диализ иногда начинают профилактически [7], не дожидаясь олигурии и анурии. Но очень часто клиницисты прибегают к выжидательной тактике начала почечно-заместительной терапии при отсутствии клинически-выраженных признаков уремии, допустимых уровнях калия и бикарбоната [11].

По сути, основным (но не единственным) показанием для начала ПЗТ является тяжелая резистентная к диуретикам олигурия/анурия, сопровождаемая неконтролируемой уремией и гипергидратацией [107]. Появляются все новые данные, показывающие, что раннее начало почечно-заместительной терапии (при более низких значениях мочевины и/или креатинина) может увеличить выживаемость или возможность восстановления функции почек [15, 67, 120]. Тем не менее, понятие «ранняя терапия» не имеет четких очертаний. В ряде оригинальных исследований основным показанием для ранней диализной терапии явилась олигурия, а не повышение концентрации мочевины, креатинина или калия, которое считалось критериями позднего начала диализа [55, 121].

### **1.5.2. Интермиттирующая и постоянная почечно-заместительная терапия**

На практике, ведущими факторами, влияющими на выбор постоянной или интермиттирующей процедуры, являются организационные вопросы. В Великобритании, Западной Европе и Австралии 80% пациентов, которые нуждаются в почечно-заместительной терапии в ОРИТ получают постоянные методы лечения, 16.9% пациентов получают интермиттирующие методы лечения и 3.2% получает или перитонеальный диализ, или медленную



постоянную ультрафильтрацию [11]. Тем не менее, есть некоторые преимущества и недостатки той или иной формы диализной терапии. В частности, гемодинамически нестабильные пациенты лучше переносят постоянную ПЗТ. У ряда пациентов постоянная ПЗТ обеспечивает лучший контроль над ацидозом, гидробалансом, температурным режимом и внутричерепным давлением [23, 33, 47, 59]. Постоянная экстракорпоральная циркуляция крови требует непрерывной антикоагуляции, что может ограничивать врача в выборе других инвазивных процедур. Кроме того, постоянная ПЗТ значительно более дорогостоящая технология [45].

Так же до сих пор нет единого мнения в отношении влияния того или иного вида процедуры на летальность. Есть исследования, показывающие большую летальность в группе постоянной ПЗТ [22]. Один из метаанализов показал большую летальность в группе интермиттирующей терапии [43]. В то же время последние многочисленные рандомизированные исследования и систематические обзоры так и не смогли показать преимущества той или иной формы ПЗТ [39, 41, 44, 122].

В конце концов, как компромисс между постоянными и интермиттирующими методами появились гибридные технологии, такие как медленный низкопроизводительный ежедневный гемодиализ/гемодиализация, позволяющие избежать осложнений непрерывной антикоагуляции и, в то же время, хорошо переносимые гемодинамически нестабильными пациентами [9, 112].

### **1.5.3. «Дозирование» почечно-заместительной терапии**

Преобладающим способом массопереноса при гемодиализе является диффузия, а при гемофильтрации – конвекция [104].

На эффективность гемодиализа в первую очередь будет влиять его продолжительность, частота (ежедневно или через день), а так же скорость потока крови и потока диализата. Сочетание диффузии и конвекции может

увеличить степень очищения крови [116]. Исследования, выполненные у пациентов с терминальной ХПН, требующих интермиттирующего гемодиализа, позволили определить четкий критерий адекватной дозы ГД. Им является критерий  $Kt/V$  – это фракционное очищение крови, которое учитывает продолжительность терапии ( $t$ ) и объем распределения мочевины в теле ( $V$ ). Минимальный уровень  $Kt/V$ , необходимый для пациентов с терминальной ХПН равен 1.2 [95]. Применение показателя  $Kt/V$  как критерия адекватности диализа у пациентов с ОПН так же возможно, хотя и с некоторыми ограничениями, в связи с гиперкатаболизмом и частой плохо контролируемой гиперволемией [88, 87]. Некоторые исследования позволяют связать более высокие «дозы» гемодиализа с лучшими клиническими исходами при ОПН [105].

При проведении гемофильтрации более адекватным критерием, оценивающим качество процедуры, является ультрафильтрационный объем, измеряемый в мл/кг/час скорости ультрафильтрата. Этот подход использовался С. Ronco с соавт. в 2000 г. в большом проспективном исследовании, сравнивающим воздействие различных «доз» ультрафильтрации (20, 35 и 45 мл/кг/час) на результат [60]. Оптимальной была признана «доза» гемофильтрации в 35 мл/кг/час. Увеличение объема ультрафильтрации свыше оптимальной могло повлиять на выживаемость только в подгруппе пациентов с сепсис-ассоциированной ОПН. Некоторые последующие исследования так же продемонстрировали влияние так называемой высокообъемной гемофильтрации (50 и более мл/кг/час) на выживаемость и восстановление почечной функции у септических пациентов [61], а исследование IVOIRE (hIgh VOlume in Intensive Care) продолжается до сих пор [74]. Несмотря на обнадеживающие результаты, в области изучения высокообъемных процедур, подавляющее большинство специалистов в мире используют при гемофильтрации объемы, не превышающие 35 мл/кг/час [123]. Более того, одно из последних хорошо спланированных исследований не обнаружило разницы в летальности в группах пациентов, получающих «интенсивную почечно-

заместительную терапию» (гемодиализ в дозе 35 мл/кг/час или гемодиализ 6 раз/нед) и «менее интенсивную ПЗТ» (гемодиализ – 20 мл/кг/час или гемодиализ 3 раза/нед) [78]. Таким образом, показано, что интенсификация диализных технологий выше оптимального уровня далеко не всегда является необходимым условием для снижения летальности при остром почечном повреждении.

#### **1.5.4. Выбор замещающего раствора, диализной мембраны и способа антикоагуляции**

Замещающий раствор состоит из сбалансированного солевого раствора с лактатным или бикарбонатным буфером. Некоторые исследования показали, что лучший контроль ацидоза возможен посредством жидкостей, содержащих бикарбонат [58], особенно при сопутствующей печеночной недостаточности [63]. До настоящего времени нет исследований, которые продемонстрировали бы явное улучшение выживаемости или почечного прогноза, связанное с любыми буферными растворами [58, 40, 83].

При использовании лактатного буфера, существует потенциальный риск усугубления ацидоза при гиперлактатемии  $> 5$  ммоль/л, поэтому у этой группы пациентов рекомендуется использование бикарбоната [29].

Диализные мембраны могут изготавливаться из модифицированной целлюлозы (купрофан, ацетат целлюлозы) или синтетических волокон (полисульфон, полиамид, полиакрилонитрил, полиметил метакрилат). Синтетические мембраны более биосовместимы и имеют больший коэффициент ультрафильтрации и поэтому могут использоваться для конвекционного удаления молекул средней молекулярной массы. Мембраны из полиакрилонитрила обладают так же и адсорбционным действием [69], однако этот эффект хоть и выраженный но непродолжительный из-за быстрого насыщения мембраны [50, 109]. Несмотря на отсутствие однозначных данных в пользу той или иной мембраны, два мета-анализа рекомендуют предпочесть

синтетические мембраны для проведения продленной почечно-заместительной терапии [56, 110].

Исходя из патогенеза сепсиса связанного с избыточным накоплением про- и противовоспалительных медиаторов, можно предположить, что удаление избыточного пула цитокинов и других молекул со средней молекулярной массой может оказать благоприятное влияние на течение заболевания [79]. Многие медиаторы обладают молекулярным весом, превышающим «точку отсечки» для обычных гемофильтров, что привело к появлению «high cutoff» методик. В исследовании Morgera с соавт. было показано снижение дозы норадреналина в группе, где использовались гемофильтры с точкой осечки до 100 кДа, при явном повышении клиренса медиаторов (IL-6, IL-1ra) [100]. В недавно опубликованной статье Naase M. с соавт. были представлены результаты сравнительной эффективности элиминации цитокинов при экстракорпоральной терапии, с использованием высоко проницаемых и сверх высокопроницаемых мембран, свидетельствующие о достоверно ( $p=0.006-0.012$ ) более значимой элиминации IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18 [73].

Применение гемофильтров с повышенной пористостью сопряжено с риском потери лекарственных препаратов, гормонов, питательных и противовоспалительных компонентов и пока применение этих мембран находится в стадии клинических испытаний.

Адекватная антикоагуляция в экстракорпоральном контуре – один из самых сложных практических вопросов. Ряд пациентов со значительным риском кровотечения могут обходиться вообще без антикоагуляции, при использовании предилуции и высоких скоростей кровотока [4, 42]. Большинство пациентов все же нуждаются в той или иной антикоагуляции. Наиболее часто используемым антикоагулянтом является нефракционированный гепарин (НФГ) [123].

НФГ является смесью молекул гепарина с различными размерами (5-30 kDa), он 1000-кратно потенцирует антитромбин и ингибирует факторы Ха и тромбин (IIa) [18]. Действие НФГ у пациентов в ОРИТ часто непредсказуемо, из-за низких уровней антитромбина, неспецифического связывания с белками и плазменного периода полураспада от 30 минут до 3 часов [75]. Эффект НФГ часто оценивают при помощи АЧТВ, однако строгой корреляции между увеличением АЧТВ и скоростью тромбоза фильтра не обнаружено [26]. Кроме того, оценка активированного времени свертывания в значительной степени зависит от оператора [118].

В качестве антикоагулянта так же могут использоваться и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов более предсказуема из-за низкого связывания с белками. Главным недостатком НМГ является неполная нейтрализация протамином. Оба типа гепаринов могут вызвать гепарин-индуцированную тромбоцитопению, но риск ее больше при применении НФГ [46].

Интересным представляется использование регионарной антикоагуляции при помощи цитрата натрия [1, 2, 3].

#### **1.5.5. Внепочечные показания для почечно-заместительной терапии и родственных методов**

Продленная почечно-заместительная терапия может оказаться полезной для удаления поддающихся фильтрации препаратов или токсинов из крови в случае острого отравления [70]. Степень очищения при гемофильтрации будет ниже, чем при обычном гемодиализе, однако в некоторых случаях может применяться продленная гемо/гемодиофильтрация с высокой скоростью кровотока.

Самым часто обсуждаемым внепочечным показанием для гемофильтрации является сепсис. Теоретическим доказательством эффективности фильтрационных технологий при сепсисе являются

многочисленные публикации, демонстрирующие высокий клиренс провоспалительных медиаторов при гемофильтрации [50]. Однако большинство контролируемых исследований не показали какого либо выраженного влияния этого эффекта на госпитальную выживаемость [96, 99].

Другими внепочечными показаниями для продленной гемофильтрации может быть температурный контроль или поддержание баланса жидкости, при остром респираторном дистресс-синдроме или острой сердечной недостаточности [124].

Достаточно перспективной является технология гемоперфузии с целью удаления эндотоксина. Для этого используются адсорбирующие липополисахариды колонки с иммобилизованным торамиксином или полимиксином-В [8, 86, 106].

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии на базе МУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга.

### 2.1. Критерии включения и исключения

Дизайн: ретроспективное, когортное исследование. В исследование включались пациенты, госпитализированные для лечения в отделение анестезиологии и реанимации №1 МУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга с 2007 по 2010 годы.

Работа проведена в два этапа. На первом этапе в исследование включены пациенты с клиникой тяжелого сепсиса; проведена оценка роли острого почечного повреждения в структуре СПОН и изучена эпидемиология, факторы риска развития и факторы риска летального исхода при сепсис-ассоциированном ОПП.

На втором этапе из включенных в исследование пациентов выделены две группы больных с клиникой неолигурического ОПП II-III стадии по AKIN [91] и проведено сравнение клинического течения сепсис-ассоциированного почечного повреждения в группе ранней продленной гемофильтрации и группе стандартной консервативной терапии.

Критериями для включения на первом этапе исследования явились:

1. Мужчины и женщины в возрасте более 18 лет.
2. Наличие инфекционного очага в брюшной полости, забрюшинном пространстве, мочевыводящих путях, в легких, инфекции кожи и мягких тканей; что определяется одним или более следующих признаков: наличие лейкоцитов в стерильной в норме жидкости, перфорация

внутренних органов, УЗИ и/или КТ – признаки некротизирующего панкреатита с предполагаемым инфицированием, рентгенологические признаки пневмонии в сочетании с продукцией гнойной мокроты; синдром связанный с высоким риском инфекции (например, восходящий холангит).

3. Наличие у пациентов, по меньшей мере, двух из следующих критериев синдрома системной воспалительной реакции (ACCP/SCCM 1992) [31]: внутренняя температура  $>38^{\circ}$  С или  $<36^{\circ}$  С; частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 90$  ударов/мин, за исключением больных с заболеванием, вызывающим повышение ЧСС или больных, которые получают лечение, способное предотвращать тахикардию; частота дыхания  $> 20$  дыханий/мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт ст или потребность в искусственной вентиляции легких в связи с острой дыхательной недостаточностью; число лейкоцитов  $> 12\ 000/\text{мм}^3$  или  $< 4\ 000/\text{мм}^3$  или более 10% незрелых нейтрофилов в формуле крови.
4. Наличие у пациентов, по меньшей мере, одного из следующих критериев органной недостаточности (A. Baue, E. Faist, D. Dry, 2000) [27]:
  - для нарушения функции сердечно-сосудистой системы – систолическое артериальное давление должно быть  $< 90$  мм рт ст или среднее артериальное давление  $< 70$  мм рт ст в течение не менее одного часа, несмотря на адекватную инфузионную терапию, адекватный внутрисосудистый объем или использование вазопрессоров в целях поддержки систолического давления  $> 90$  мм рт ст или среднего артериального давления  $> 70$  мм рт ст;
  - для нарушения функций дыхательной системы – соотношение  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме или необходимость в проведении искусственной вентиляции легких;



- для нарушения функции печени – увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы;
- для нарушения функций свертывающей системы – число тромбоцитов  $<100.000/\text{мм}^3$ ;
- для метаболической дисфункции –  $\text{pH} \leq 7.3$ , дефицит оснований  $\geq 5.0$  ммоль/л;
- для дисфункции центральной нервной системы – балл по шкале Глазго менее 15.
- для нарушения функции почек – использовались критерии AKIN [91]: быстрое (в течение 48 часов) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение креатинина сыворотки крови на 26 мкмоль/л (0.3 мг/дл) и более, или относительное его нарастание в 1.5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза менее чем 0.5 мл/кг/час в течение 6-ти часов.

Критериями исключения являлись:

1. Беременные и кормящие женщины.
2. Пациенты моложе 18 лет.
3. Тяжесть по шкале APACHE II  $<8$  баллов.
4. Пациенты, имеющие в качестве первоначального субстрата сепсиса инфицированные ожоги и нейроинфекцию.
5. Отказ пациента или его законных представителей от участия в исследовании.

На втором этапе исследования в когорте пациентов с сепсисом выделены больные, соответствующие следующим критериям:

1. Неолигурические формы ОПП, соответствующие по уровню креатинина и уровню клубочковой фильтрации II-III стадии по AKIN [91] (см табл. 1.2).
2. Отсутствие таких плохо корригируемых состояний, как постреанимационная болезнь, рефрактерный септический шок.
3. Предполагаемый срок жизни больного составляет более 24 часов.

Среди пациентов с ОПП часть больных получала стандартную консервативную терапию, принятую в клинике (инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и прочее) и заместительную-почечную терапию в виде продленной вено-венозной гемофильтрации – группа продленной гемофильтрации, а часть – только консервативную терапию – группа стандартной терапии.

Все пациенты получали терапию сепсиса согласно рекомендациям международной группы SSC (Surviving Sepsis Campaign, 2008) [111] и РАСХИ (Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, 2004) [6].

Все пациенты включались в исследование на основе добровольного информированного согласия и с разрешения этического комитета.

## **2.2. Исследуемые параметры и процедуры**

В первые 24 часа от момента госпитализации в ОРИТ проводилась оценка тяжести состояния по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [19]. В момент госпитализации так же оценивались следующие показатели: возраст, пол пациента и сопутствующая патология.

По амбулаторным картам или из анамнеза фиксировалось наличие следующей сопутствующей патологии:

- ишемическая болезнь сердца;
- хроническая обструктивная болезнь легких, определяемая по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [68].

- иммунокомпроментированные состояния (ВИЧ-инфекция, прием цитостатиков, прием глюкокортикостероидов более 7 суток и др.);
- наличие злокачественных новообразований;
- наличие сахарного диабета;
- наличие хронической почечной недостаточности, определяемой по критериям Рябова С. И., Бондаренко Б. Б., в модификации Рябова С. И., (2000) [5].

Тяжесть органно-системных нарушений и ежедневная динамическая оценка органной дисфункции в течение 10 суток от момента включения в исследование проводилась по шкале SOFA (Sepsis (sequential) organ failure assessment) [117].

Диагностика острого почечного повреждения (ОПП) осуществлялась согласно критериям AKIN (Acute Kidney Injury Network) [91]:

- ОПП I стадии – увеличение концентрации креатинина на 26.4 мкмоль/л (0.3 мг/дл) или увеличение в 1.5-2 раза от базального уровня; и/или диурез менее 0.5 мл/кг/час в течение 6 часов;
- ОПП II стадии – увеличение концентрации креатинина в 2-3 раза от базального уровня; и/или диурез менее 0.5 мл/кг/час в течение 12 часов;
- ОПП III стадии – увеличение концентрации креатинина более чем в 3 раза от базального уровня или концентрация креатинина  $\geq 354$  мкмоль/л (4 мг/дл) с острым увеличением, по крайней мере на 44 мкмоль/л (0.5 мг/дл); и/или диурез менее 0.3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов.

Поскольку у подавляющего большинства больных с подозрением на ОПП, исходный уровень креатинина неизвестен, базальный уровень концентрации креатинина в крови, адаптированный к возрасту и полу пациента, рассчитывался при заданном уровне клубочковой фильтрации (75 мл/мин) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [16], (см табл. 1.3).

Под олигурией понималось снижение диуреза менее 0.3 мл/кг в час в течение 24 часов.

Для оценки клубочковой фильтрации пользовались клиренсом эндогенного креатинина, стандартизованного по площади поверхности тела (проба Реберга-Тареева) [16].

Все пациенты наблюдались в течение 28-суток после момента включения в исследование. Была проведена оценка следующих показателей:

- 28-дневная летальность от любых причин;
- длительность пребывания в ОРИТ;
- длительность госпитализации;
- возникновение госпитальных суперинфекций, таких как вентилятор-ассоциированные пневмонии, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, инфекции кожи и мягких тканей, катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей; а также оценивались возбудители этих инфекций;
- наличие или отсутствие положительной гемокультуры;
- потребность в механической вентиляции легких;
- наличие и продолжительность органной недостаточности, определяемой по шкале A. Baue, E. Faist, D. Dry, (2000) [27].

Проведена оценка некоторых особенностей интенсивной терапии, потенциально способных повлиять на формирование ОПП или исходы при его наличии:

- гидробаланс, определяемый как ежедневно, так и суммарно за 10 суток терапии от момента включения в исследование;
- объемы инфузии коллоидных растворов (гидроксиэтилкрахмалов, декстранов, модифицированных желатинов, альбумина) суммарно за 10 суток терапии от момента включения в исследование;

- применение нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин) в течение 28-суток от включения в исследование.

У пациентов имеющих почечное повреждение вне зависимости от отсутствия или наличия заместительной почечной терапии оценивались дополнительные показатели:

- Почечная функция. Критериями ее оценки являлись концентрация креатинина и азота мочевины, диурез, потребность в диуретической терапии, потребность в заместительной почечной терапии и в родственных методах, длительность почечной дисфункции.
- Метаболическая недостаточность. Критериями ее оценки являлись уровень pH, концентрация бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ), длительность метаболической недостаточности.

Все показатели оценивались ежедневно в течение 10 суток от момента диагностики ОПП.

В группе пациентов, получающих продленную гемофильтрацию дополнительно к вышеперечисленному проводилась оценка следующих параметров:

- длительность почечно-заместительной терапии;
- дозы антикоагулянта (гепарин);
- наличие осложнений связанных с проводимой процедурой гемофильтрации (гепарин-индуцированная тромбоцитопения; тромбоз фильтра; дисфункция катетера, определяемая как невозможность обеспечить адекватный кровоток; любые клинически значимые массивные кровотечения предположительно связанные с передозировкой гепарина, определяемые как кровопотеря  $> 500$  мл или потребность в гемотрансфузии).

### 2.3. Исследуемая процедура гемофильтрации

Процедура постоянной гемофильтрации проводилась на аппарате Multifiltrate Fresenius Medical Care.

Сосудистый доступ осуществлялся при помощи установки 2-х или 3-х просветного катетера для гемодиализа/гемофильтрации диаметром 12-14.5 Fr длиной 200-230 мм в подключичную или внутреннюю яремную вену.

Объемная скорость кровотока поддерживалась в диапазоне 150-250 мл/мин. При наличии возможности процедуру гемофильтрации старались проводить в течение 72 часов. В любое время гемофильтрация могла быть полностью прекращена или временно прервана в связи с необходимостью хирургических манипуляций или появлением осложнений. У ряда пациентов, при наличии клинических показаний, процедура продолжалась дольше. Так же не исключалось продолжение заместительной почечной терапии в виде интермиттирующего гемодиализа или сочетание гемофильтрации и ЛПС-адсорбции. Смену гемофильтра производили при риске его тромбоза, но не реже одного раза в 72 часа.

Антикоагуляцию проводили внутривенным введением раствора гепарина в дозе 500-2000 МЕ/час под контролем каолинового времени свертывания.

Субституат вводили в режиме предиллюции. Объем замещения субституатом старались поддерживать в диапазоне 30-35 мл/кг/час. Поскольку большинство пациентов не удавалось взвешивать из-за тяжести состояния, то вес узнавался из амбулаторных карт, из анамнеза или от родственников.

Расходный материал, используемый для обеспечения процедуры гемофильтрации:

- гемофильтр для постоянной гемофильтрации/гемодиализа Ultraflax Fresenius Polysulfon AV 600-1000;
- набор магистралей для аппарата Multifiltrate Fresenius Medical Care;
- мешок для сбора фильтрата Filtrate Bag 10L

- раствор для гемофильтрации HF 23 (электролитный состав:  $\text{Na}^+$  138 ммоль/л,  $\text{K}^+$  2 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  2 ммоль/л,  $\text{Mg}^{++}$  0.75 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  111.5 ммоль/л, лактат<sup>-</sup> 36 ммоль/л). Данный раствор применялся при содержании калия в плазме пациента  $>5.3$  ммоль/л.
- раствор для гемофильтрации HF 42 (электролитный состав:  $\text{Na}^+$  138 ммоль/л,  $\text{K}^+$  4 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  2 ммоль/л,  $\text{Mg}^{++}$  0.75 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  111.5 ммоль/л, лактат<sup>-</sup> 36 ммоль/л). Данный раствор применялся при содержании калия в плазме пациента  $<5.3$  ммоль/л.

#### **2.4. Исследуемая популяция пациентов**

Первичный скрининг прошло 98 пациентов с диагнозом тяжелый сепсис. Исключено по причине несоответствия критериям включения на I этапе исследования 12 пациентов. В группе оставшихся 86 пациентов проведена оценка роли почечного повреждения в структуре СПОН, определены факторы риска ОПП и факторы риска смерти. На втором этапе скрининга критериям включения соответствовало 50 пациентов с неолигурической формой ОПП II-III стадии по AKIN. Из них 27 пациентов – получили консервативную терапию (группа стандартной терапии – I группа), а 23 пациента – стандартную консервативную терапию и постоянную гемофильтрацию (группа постоянной гемофильтрации – II группа) (рис. 2.1).

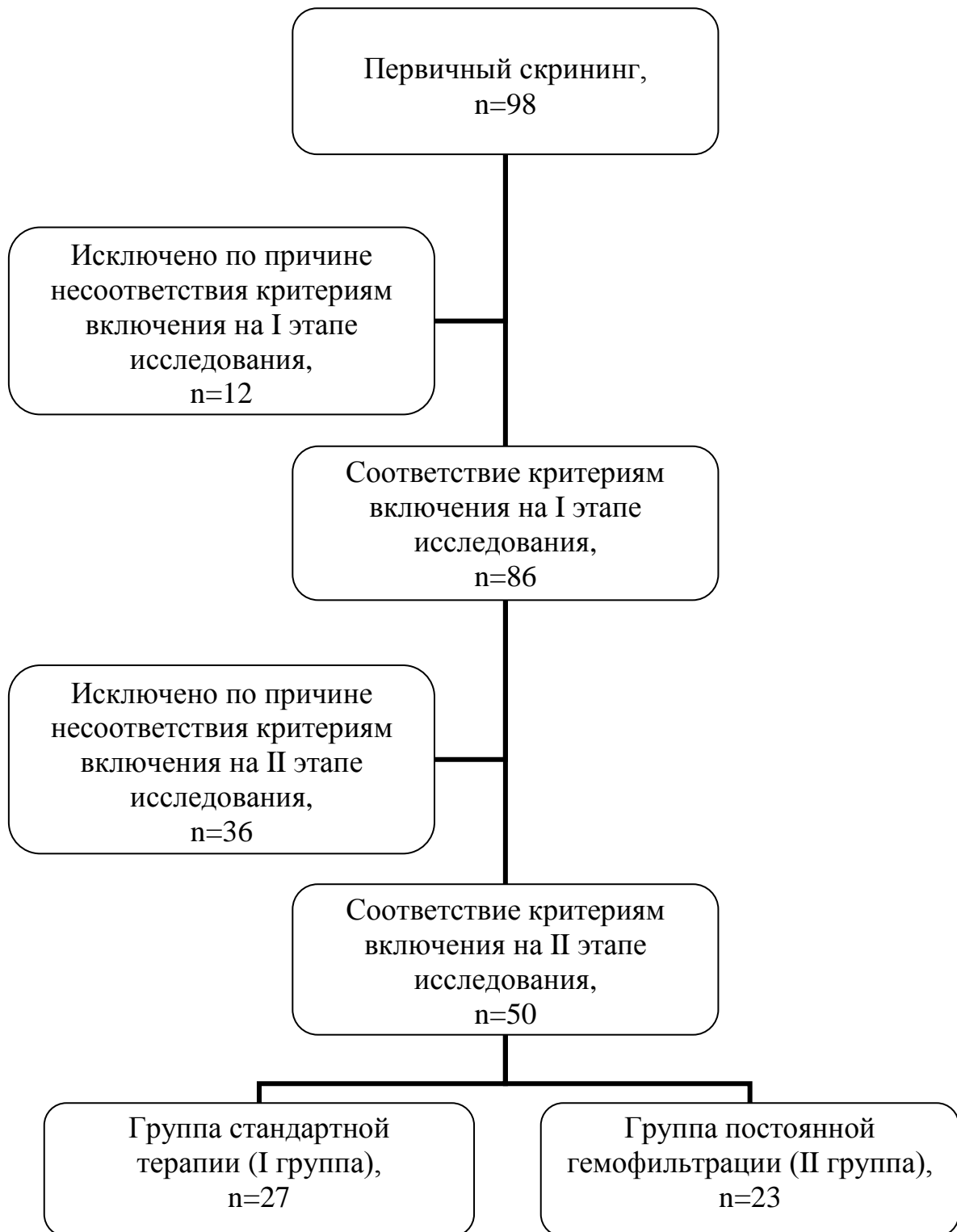


Рис. 2.1 Исследуемая популяция пациентов



У всех 86 пациентов, включенных в исследование, был установлен диагноз – тяжелый сепсис, синдром полиорганной недостаточности. Основными причинами сепсиса явились: перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей и другие (инфекции мочевыводящих путей, внутри и внебольничные пневмонии, холангит) (табл. 2.4).

Таблица 2.4

## Нозологические причины тяжелого сепсиса

Нозология	Количество пациентов
Перитонит, n (%)	46 (53.5)
Некротизирующий панкреатит, n (%)	18 (20.9)
Инфекции кожи и мягких тканей, n (%)	9 (10.5)
Другие, n (%)	13 (15.1)

Средний возраст обследованных пациентов составил 56.5 (41; 72) лет (медиана и интерквартильный размах). Средние сроки пребывания в ОРИТ составили 11.5 (7; 20) дней, а сроки госпитализации – 19 (10; 28) дней. Тяжесть состояния по шкале APACHE II составила 16 (12; 21) баллов, а по шкале SOFA – 6 (4; 8) баллов. Общая летальность в группе – 47 (54.7%) пациентов (табл. 2.5).

Характеристика пациентов включенных на I этапе исследования

Показатель	Значение
Всего пациентов, n (%)	86 (100)
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), лет	56.5 (41; 72)
Пол, мужчин/женщин, n	46/40
Длительность госпитализации, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	19 (10; 28)
Длительность пребывания в ОРИТ, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	11.5 (7; 20)
APACHE II, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	16 (12; 21)
SOFA, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	6 (4; 8)
Летальность, n (%)	47 (54.7)

Me – медиана

Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>– соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили

Характеристика пациентов на II этапе исследования указана в таблице 2.6. Пациенты в группе гемофильтрации и группе стандартной терапии были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA. Значительно различались средние сроки пребывания в ОРИТ: 12.00 (5.00; 12.25) сут. в I группе и 21.50 (11.00; 30.00) сут. во II группе,  $p=0.0274$ ; и средние сроки госпитализации, соответственно 20.00 (16.75; 20.00) и 38.00 (30.00; 54.00) сут.,  $p=0.0002$ . Госпитальная летальность в I группе составила 18 пациентов (66.67%), во II группе – 12 (52.17%),  $p=0.4515$ .

Характеристика пациентов включенных на II этапе исследования

Показатель	I группа, n=27 (станд. терапия)	II группа, n=23 (ПГФ)	p
Пол, муж/жен	12/15	13/10	0.5704
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), лет	59.00 (49.00; 71.00)	54.00 (38.00; 59.75)	0.0543
APACHE II, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	19.00 (14.50; 23.00)	20.00 (16.00; 27.00)	0.4658
SOFA, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	7.00 (5.00; 8.75)	8.00 (7.00; 9.00)	0.1035
Длительность пребывания в ОРИТ, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	12.00 (5.00; 12.25)	21.50 (11.00; 30.00)	0.0274
Длительность госпитализации, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	20.00 (16.75; 20.00)	38.00 (30.00; 54.00)	0.0002
Госпитальная летальность, n (%)	18 (66.67)	12 (52.17)	0.4515

Me – медиана

Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>– соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили

ПГФ – постоянная гемофильтрация

В лечении сепсис-ассоциированного ОПП применяют два главных направления: консервативное лечение и почечно-заместительную терапию. Основным в консервативной терапии является: инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и прочее. Активная или почечно-заместительная терапия ОПП основана на применении диализных методов.

В исследуемой группе пациентов для коррекции ОПП применялись постоянная гемофильтрация, изолированно или в сочетании с интермиттирующим гемодиализом или с ЛПС-адсорбцией. Диагноз ОПП был выставлен у 65 из 86 включенных в исследование пациентов. Всего та или иная методика почечно-заместительной терапии применялась у 23 из 65 пациентов с ОПП, что составило 35.38 %. Частота применения и разновидности диализной терапии в значительной степени зависели от тяжести ОПП. В I стадии по AKIN диализные технологии вообще не применялись. Во II стадии у 5 пациентов (26.32%) применялась постоянная гемофильтрация, в III стадии – гемофильтрация у 10 пациентов (32.23%), сочетания гемодиализа и гемофильтрации у 5 пациентов (16.13%), гемофильтрации и ЛПС-адсорбции у 3 пациентов (9.67 %) (табл. 2.7).

Использование методик почечно-заместительной терапии  
в зависимости от стадии ОПП по AKIN

Стадия ОПП	Не примен., n (%)	ПГФ, n (%)	ПГФ+ЛПС- адсорбция, n (%)	ПГФ+ГД, n (%)
I (n=15)	15 (100)	0	0	0
II (n=19)	14 (73.68)	5 (26.32)	0	0
III (n=31)	13 (41.94)	10 (32.26)	3 (9.67)	5 (16.13)

ПГФ – постоянная гемофильтрация

ГД – гемодиализ

ЛПС-адсорбция – методика, основанная на адсорбции липополисахаридов

## 2.5. Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Excel для Windows XP, MedCalc® (version 11.4.2.0., Mariakerke, Belgium).

Для выявления факторов риска развития острого почечного повреждения и факторов риска смерти использовалось отношение шансов (ОШ) и ROC-анализ. Доверительные интервалы (ДИ) для отношения шансов рассчитывались по методам Armitage P. и Berry G. [24]. При проведении ROC-анализа рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC – Area under curve) и 95% доверительный интервал для значения площади.

Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка  $W$ . В связи с отсутствием условий применения параметрических методов анализ количественных данных проводился при помощи  $U$ -теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону. В случае если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были  $<10$ , использовали поправку Йетса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера.

Для создания кривых выживаемости (времени до наступления события) использовался метод Каплана—Мейера.

Взаимосвязь некоторых параметров волеического статуса и тяжести ОПП с одной стороны и летальности с другой изучалась путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0.05.

### **ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ**

В данной главе суммированы результаты I этапа исследования, включающего анализ структуры полиорганной недостаточности и распространенности ОПП в группе пациентов с тяжелым сепсисом. А также определены факторы риска развития почечного повреждения и факторы риска смерти при наличии ОПП.

#### **3.1. Роль острого почечного повреждения в структуре полиорганной недостаточности**

Наличие у каждого пациента, включенного в исследование, органной недостаточности, определяется самой сутью определения тяжелого сепсиса и критериев включения. Используя шкалу A. Vaue, E. Faist, D. Dry, (2000), мы проанализировали структуру и длительность ПОН (табл. 3.8).

Из таблицы следует, что наиболее часто возникающая органная дисфункция в структуре ПОН – это острая дыхательная недостаточность, встречающаяся у 68 из 86 пациентов (79.07%). На втором месте по распространенности стоит острое почечное повреждение, встречающееся у 65 из 86 пациентов (75.58%). Так же в группу наиболее частых дисфункций входят: коагулопатия, энцефалопатия и сердечно-сосудистая недостаточность, встречающиеся соответственно у 58.14%, 54.65% и 52.33% пациентов. Менее чем у половины пациентов (37.21%) встречается печеночная недостаточность.

При анализе той или иной органной дисфункции, важным представляется оценка ее длительности. Дольше всего существуют дыхательная недостаточность – 10 (6.75; 19.25) суток и энцефалопатия – 9 (6; 17) суток. Третье место делят почечное повреждение – 5 (2; 10) суток и коагулопатия – 5 (3; 8) суток.

Структура и длительность существования  
органной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом, n=86

Название дисфункции	Количество пациентов, n (%)	Длительность дисфункции, дней, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
Дыхательная недостаточность	68 (79.07)	10 (6.75; 19.25)
Почечное повреждение	65 (75.58)	5 (2; 10)
Коагулопатия	50 (58.14)	5 (3; 8)
Энцефалопатия	47 (54.65)	9 (6; 17)
Сердечно-сосудистая недостаточность	45 (52.33)	4 (2; 7)
Печеночная дисфункция	32 (37.21)	3 (2; 5.5)

Для оценки степени риска смерти, возникающего при развитии той или иной органной дисфункции, использовался метод расчета отношения шансов (ОШ). Способ предполагает расчет отношения шанса развития события (летального исхода) в контрольной группе (без органной недостаточности) к шансу развития события в основной группе (с наличием органной недостаточности) (табл. 3.9). Из таблицы следует, что наибольший риск неблагоприятного исхода возникает при развитии энцефалопатии, ОШ=18.89 (95% ДИ 6.36-56.04). Отношение шансов риска смерти при развитии острой сердечной и дыхательной недостаточности составляют соответственно –10.90 (95% ДИ 3.99-29.81) и 6.02 (95% ДИ 1.78-20.30). Значительно меньшее влияние



на исходы оказывает развитие печеночной дисфункции и коагулопатии.

Таблица 3.9

Отношение шансов риска смерти при развитии  
органной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом, n=86

Название дисфункции	Пациенты, имеющие дисфункцию, (умершие/выжившие), n	Пациенты, не имеющие дисфункцию, (умершие/выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Энцефалопатия	39/8	8/31	18.89 (6.36-56.04)	< 0.0001
Сердечно-сосудистая недостаточность	36/9	11/30	10.90 (3.99-29.81)	< 0.0001
Дыхательная недостаточность	43/25	4/14	6.02 (1.78-20.30)	0.0045
Почечное повреждение	40/25	7/14	3.20 (1.13-9.01)	0.0450
Печеночная дисфункция	19/13	28/26	1.35 (0.56-3.28)	0.6503
Коагулопатия	28/22	19/17	1.14 (0.48-2.69)	0.9390

Несмотря на то, что почечное повреждение не является ведущим фактором риска смерти, и занимает лишь четвертое место в группе органических повреждений (ОШ=3.20, 95% ДИ 1.78-20.30), прогноз в значительной степени зависит от стадии ОПП по AKIN. Из 65 пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП было выявлено: 15 пациентов с I стадией, 19 – со II стадией и 31 – с III стадией. Наряду с увеличением тяжести почечного повреждения возрастает и риск неблагоприятного исхода. При развитии I стадии ОПП отношение шансов риска смерти составляет 1.33 (95% ДИ 0.33-5.27), при развитии II стадии – 2.22 (95% ДИ 0.61-7.97), при III стадии – 6.85 (95% ДИ 1.98-23.64) (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Отношение шансов риска смерти при развитии  
ОПП в зависимости от степени тяжести по AKIN, n=65

Стадия ОПП	Пациенты, имеющие, ОПП, (умершие/выжившие), n	Пациенты, не имеющие ОПП, (умершие/выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
I	6/9	7/14	1.33 (0.33-5.27)	0.9532
II	10/9		2.22 (0.61-7.97)	0.3614
III	24/7		6.85 (1.98-23.64)	0.0038

Госпитальная летальность в группе пациентов при ОПП I стадии составляет 40.00% (умерло 6 пациентов из 15), при ОПП II стадии – 52.63% (умерло 10 пациентов из 19), при ОПП III стадии – 77.42% (умерло 24 пациента из 31). Наглядно кумулятивную 28-суточную выживаемость в группах

пациентов без ОПП и с ОПП I, II, и III стадии по AKIN демонстрируют кривые Каплана – Мейера. Медианы выживаемости вычислены для групп пациентов с ОПП II и III стадий. Они составляют соответственно 28 и 21 сутки (рис. 3.2).

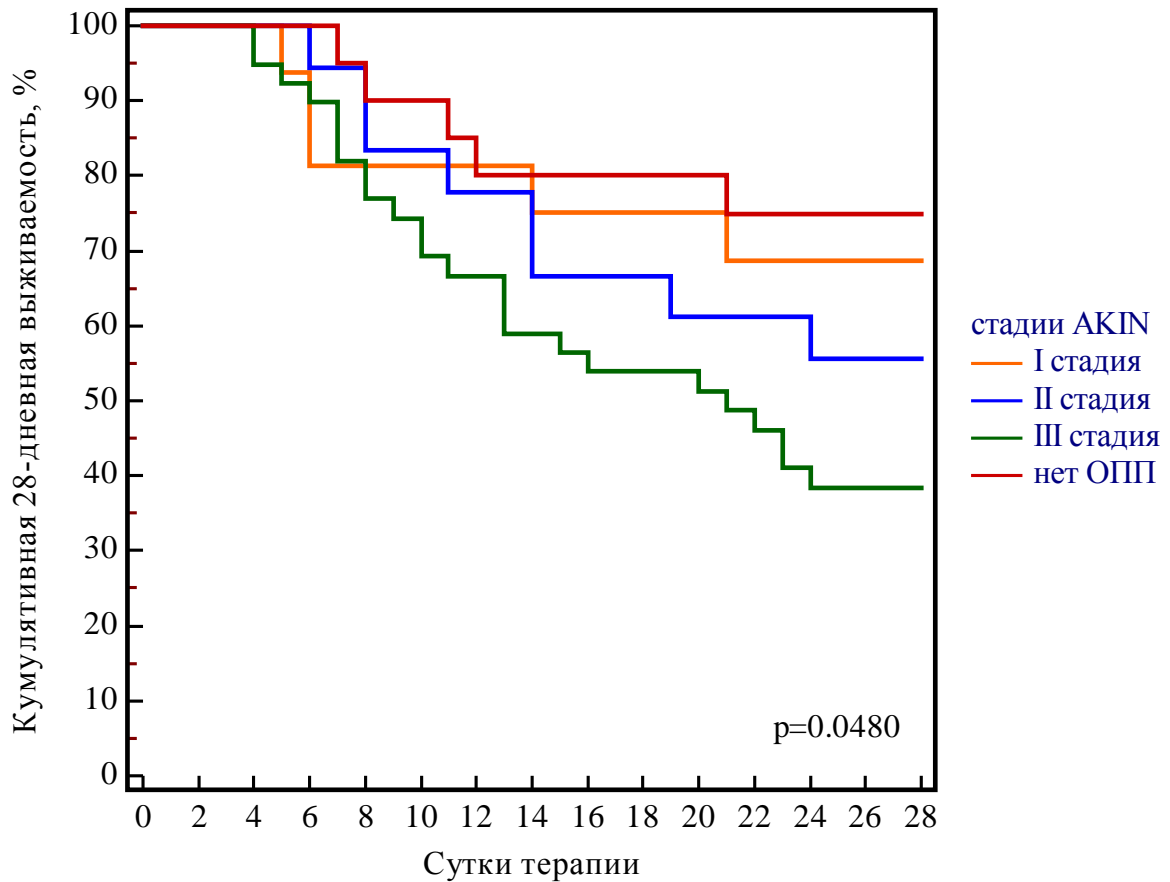


Рис. 3.2 Кумулятивная 28-суточная выживаемость при сепсис-ассоциированном остром почечном повреждении, в зависимости от стадии по AKIN

Общая госпитальная летальность в группе пациентов с острым почечным повреждением составляет 61.54% (умерло 40 пациентов из 65) по сравнению с пациентами без ОПП – 33.33% (умерло 7 пациентов из 21),  $p=0.0450$ . Таким образом, атрибутивная летальность у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии ОПП любой степени тяжести по шкале AKIN составляет не менее 28.21%.

### **3.2. Факторы риска развития острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом**

Для выявления предикторов риска ОПП у пациентов с тяжелым сепсисом было так же использовано отношение частоты изучаемого параметра – отношение шансов (ОШ). Факторы риска развития ОПП мы условно поделили на три группы:

1. Первая группа учитывает особенности преморбидного фона, к которому относятся возраст пациента, пол, сопутствующая патология (в первую очередь – это хроническая почечная недостаточность и сахарный диабет).
2. Вторая группа включает в себя показатель, отражающий тяжесть состояния, в частности, наличие и продолжительность септического шока.
3. К третьей группе факторов, влияющих на риск развития ОПП, можно отнести некоторые особенности интенсивной терапии, к которым относятся применение нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин), инфузии коллоидных растворов (в первую очередь гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК)).

Было установлено два главных фактора риска развития ОПП (табл. 3.11), во-первых, это возраст старше 60 лет, ОШ=3.10 (95% ДИ 1.01-9.46),  $p=0.0465$ . Во-вторых, это развитие септического шока и особенно его продолжительность >1 суток, ОШ=3.73 (95% ДИ 1.22-11.40),  $p=0.0230$ .

Высокая вероятность развития ОПП существует у пациентов имеющих в анамнезе ХПН, ОШ=3.63 (95% ДИ 0.43-30.24),  $p=0.2808$ ; и сахарный диабет, ОШ=7.08 (95% ДИ 0.88-56.87),  $p=0.0603$ .

Нам не удалось показать достоверное влияние на частоту возникновения ОПП таких значимых факторов, как применение нефротоксичных антибиотиков (аминогликозидов и ванкомицина), а так же применение гидроксиэтилкрахмалов. Возможная причина этого кроется в низкой

выраженности изучаемого признака и малой выборке.

Таблица 3.11

Факторы риска развития острого почечного повреждения  
у пациентов с тяжелым сепсисом, n=86

Фактор риска	Пациенты, с ОПП, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ОПП, (есть фактор/нет фактора), n	Отношение шансов риска ОПП (95% ДИ)	p
Мужской пол	36/29	10/11	1.36 (0.51-3.66)	0.7124
Возраст >60 лет	32/33	5/16	3.10 (1.01-9.46)	0.0465
ХПН	10/55	1/20	3.63 (0.43-30.24)	0.2808
Сахарный диабет	17/48	1/20	7.08 (0.88-56.87)	0.0603
Септический шок	36/29	9/12	1.65 (0.61-4.46)	0.4545
Септический шок >1 сут	35/30	5/16	3.73 (1.22-11.40)	0.0230
Применение аминогликоз.	7/58	2/19	1.14 (0.21-5.99)	0.9711
Применение ванкомицина	16/49	2/19	3.10 (0.65-14.79)	0.2422
Применение ГЭК	24/41	5/16	1.87 (0.61-5.76)	0.3028

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ГЭК – гидроксипропилкрахмал

### **3.3. Факторы риска смерти у пациентов с сепсис-ассоциированным острым почечным повреждением**

При изучении эпидемиологии сепсис-ассоциированного ОПП, целесообразно выделять факторы риска летального исхода. Для этого нами так же использована методология определения отношения шансов. Факторы риска смерти мы так же поделили на три группы.

1. Особенности преморбидного фона: пол, возраст, наличие некоторых сопутствующих заболеваний: ИБС, иммунокомпрометирующие заболевания, ХПН, злокачественные новообразования, сахарный диабет.
2. Показатели, отражающие тяжесть заболевания: балл по шкале APACHE II, SOFA; наличие органно-системной недостаточности, продолжительность ОПП, некоторые инфекционные осложнения (вентилятор-ассоциированная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, катетер-ассоциированные инфекции кровотока и др).
3. Некоторые особенности интенсивной терапии, отражающие тяжесть заболевания (потребность в механической вентиляции, заместительной почечной терапии и петлевых диуретиках), или способные потенциально нанести вред (терапия нефротоксичными антибиотиками, гидроксипроксиэтилкрахмалами, декстранами, растворами модифицированных желатинов, альбумином).

Нами обнаружено три главных фактора преморбидного фона влияющих на риск летального исхода. Ведущим фактором является наличие злокачественного образования, ОШ=8.00 (95% ДИ 1.01-66.95),  $p=0.0401$ ; так же немаловажное значение имеет наличие ИБС, ОШ=7.07 (95% ДИ 2.26-22.17),  $p=0.0011$ ; и возраст старше 60 лет, ОШ=3.19 (95% ДИ 1.11-9.13),  $p=0.0500$ . Меньшее значение имеют такие заболевания, как ХПН, сахарный диабет и иммунодефицитные состояния (табл. 3.12).

Факторы преморбидного фона,  
влияющие на риск смерти при развитии ОПП, n=65

Фактор риска	Пациенты, имеющие, фактор, (умершие/выжившие), n	Пациенты, не имеющие фактор, (умершие/выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Мужской пол	21/15	19/10	0.74 (0.27-2.03)	0.7374
Возраст >60 лет	24/8	16/17	3.19 (1.11-9.13)	0.0500
ИБС	33/10	7/15	7.07 (2.26-22.17)	0.0011
Иммунодеф.	4/1	36/24	2.67 (0.28-25.35)	0.6411
ХПН	8/2	32/23	2.88 (0.56-14.81)	0.2939
Злокачеств. новообразов.	10/1	30/24	8.00 (1.01-66.95)	0.0401
Сахарный диабет	12/5	28/20	1.71 (0.52-5.64)	0.5626

Среди факторов, отражающих тяжесть заболевания, на первом месте среди факторов риска смерти стоят следующие органические дисфункции: энцефалопатия, ОШ=13.36 (95% ДИ 3.25-54.96),  $p < 0.0001$ ; септический шок, ОШ=9.50 (95% ДИ 2.97-30.42),  $p < 0.0001$ ; и острая дыхательная недостаточность, ОШ=6.94 (95% ДИ 1.66-29.05),  $p=0.0070$ .

Тяжесть течения самого почечного повреждения так же имеет значение.

Летальность значительно увеличивается при наличии олигурии, ОШ=5.54 (95% ДИ 1.13-27.13),  $p=0.0330$ ; и при продолжительности почечной дисфункции более 1 суток, ОШ=4.24 (95% ДИ 1.12-16.04),  $p=0.0459$ . Если рассматривать органную дисфункцию как критерий тяжести воспалительного каскада при сепсисе, то становятся ясными причины увеличения летальности. Интегральный показатель, каковым является тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA, так же позволяют выявить контингент пациентов, подверженных наиболее высокому риску летального исхода. Тяжесть состояния по шкале APACHE-II >15 баллов или по шкале SOFA >6 баллов достоверно увеличивает летальность, соответственно ОШ=7.11 (95% ДИ 2.31-21.92),  $p=0.0009$  и 3.86 (95% ДИ 1.31-11.34),  $p=0.0240$  (табл. 3.13).

Пациенты с почечным повреждением, так же как и любые другие пациенты в ОРИТ подвержены высокому риску инфекционных осложнений (табл. 3.14). При развитии госпитальной инфекции ОШ риска смерти составляет 3.14 (95% ДИ 1.09-9.19),  $p=0.0609$ .

На летальность могут влиять такие факторы как развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии, катетер-ассоциированной инфекции кровотока, инфекции кожи и мягких тканей, положительная гемокультура. Однако наибольшее значение имеет инфицирование множественно-резистентными микроорганизмами, такими как полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.; *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* продуценты бета-лактамаз расширенного спектра; метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus faecium*, ОШ = 3.50 (95% ДИ 1.16-10.60),  $p=0.0445$ .



Факторы, отражающие тяжесть заболевания,  
влияющие на риск смерти при развитии ОПП, n=65

Фактор риска	Пациенты, имеющие, фактор, (умершие/ выжившие), n	Пациенты, не имеющие фактор, (умершие/ выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Септический шок	30/6	10/19	9.50 (2.97-30.42)	< 0.0001
ОДН	37/16	3/9	6.94 (1.66-29.05)	0.0070
ОПП >1 суток	36/17	4/8	4.24 (1.12-16.04)	0.0459
ОПечН	15/8	25/17	1.28 (0.44-3.67)	0.8536
Коагулопатия	34/21	6/4	1.08 (0.27-4.28)	1.0000
Энцефалопат.	37/12	3/13	13.36 (3.25-54.96)	< 0.0001
APACHE II >15 баллов	32/9	8/16	7.11 (2.31-21.92)	0.0009
SOFA >6 баллов	24/7	16/18	3.86 (1.31-11.34)	0.0240
Олигурия	13/2	27/23	5.54 (1.13-27.13)	0.0330

Некоторые инфекционные осложнения,  
влияющие на риск смерти при развитии ОПП, n=65

Фактор риска	Пациенты, имеющие фактор, (умершие/выжившие), n	Пациенты, не имеющие фактор, (умершие/выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Госпитальная инфекция	22/7	18/18	3.14 (1.08-9.19)	0.0609
ВАП	14/4	26/21	2.83 (0.81-9.88)	0.1536
КАИК	3/1	37/24	1.96 (0.19-19.82)	1.0000
ИКМТ	4/1	36/24	2.67 (0.28-25.35)	0.6411
Положит. гемокультура	7/2	33/23	2.44 (0.46-12.82)	0.4634
Инф. вызв. МР микроорг.	21/6	19/19	3.50 (1.16-10.60)	0.0445

ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока

ИКМТ – инфекция кожи и мягких тканей

МР – множественно-резистентный

Из множества факторов, отражающих особенности интенсивной терапии, потенциально влияющих на риск смерти при ОПП, нами выявлено два главных: во-первых, это потребность в ИВЛ, ОШ=11.38 (95% ДИ 2.77-46.83), p=0.0004; во-вторых, это потребность в применении петлевых диуретиков

(фуросемид), ОШ=3.48 (95% ДИ 1.19-10.19),  $p=0.0389$  (табл. 3.15). Нам не удалось показать влияние потребности в почечно-заместительной терапии и применения нефротоксичных антибиотиков на летальность.

Таблица 3.15

Факторы, отражающие особенности интенсивной терапии,  
влияющие на риск смерти при развитии ОПП,  $n=65$

Фактор риска	Пациенты, имеющие фактор, (умершие/выжившие), n	Пациенты, не имеющие фактор, (умершие/выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Потребность в ПЗТ	14/5	26/20	2.15 (0.66-6.98)	0.2656
Потребность в ИВЛ >1 сут.	37/13	3/12	11.38 (2.77-46.83)	0.0004
Потребность в диуретиках	23/7	17/18	3.48 (1.19-10.19)	0.0389
Применение ГЭК	22/12	18/13	1.32 (0.49-3.61)	0.7684
Применение декстранов	25/10	15/15	2.50 (0.89-6.97)	0.1299
Применение желатинов	16/7	24/18	1.71 (0.58-5.04)	0.4729
Применение альбумина	15/4	25/21	3.15 (0.91-10.95)	0.0930
Применение аминогликоз.	6/1	34/24	4.24 (0.48-37.49)	0.2350
Применение ванкомицина	9/8	31/17	0.62 (0.20-1.89)	0.5770

Увеличению летальности так же может способствовать применение коллоидных растворов. Нами проанализировано влияние гидроксиптилкрахмалов (средняя молекулярная масса 130000-200000 Да), 4%-растворов модифицированных желатинов, декстранов со средней молекулярной массой 50000-70000 Да и 10-20%-растворов альбумина. Объемы всех перелитых коллоидов не превышали рекомендуемые дозы (табл. 3.16). Из всех препаратов, наиболее выраженную тенденцию к увеличению летальности продемонстрировали растворы альбумина, ОШ=3.15 (95% ДИ 0.91-10.95),  $p=0.0930$ . Достоверных данных в отношении других растворов нами не получено. Мы не изучали, как влияет на выживаемость доза и молекулярный вес перелитых инфузионных сред.

Таблица 3.16

Объемы коллоидных растворов, перелитых пациентам с ОПП,  
за 10 суток терапии в ОРИТ

Растворы	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), мл/10 суток	Minimum, мл/10 суток	Maximum, мл/10 суток
ГЭК	1500 (500; 3000)	500	4000
Желатины	500 (500; 1375)	500	2000
Декстраны	800 (400; 1200)	400	2500
Альбумин	300 (200; 400)	100	700

Интересным представляется взаимосвязь летальности пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП и выраженного положительного гидробаланса в процессе инфузионной терапии (табл. 3.17). Из таблицы следует, что умершие

пациенты имели значительно более выраженный положительный гидробаланс по сравнению с выжившими, начиная со вторых суток терапии. Достоверные отличия обнаруживаются на 6, 7 и 9 день терапии.

Таблица 3.17

Ежесуточный гидробаланс у пациентов с ОПП, n=65

Сутки наблюдения	Гидробаланс, мл/сут, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		p
	Умершие	Выжившие	
1	2500 (1450; 3950)	3000 (1350; 4585)	0.3119
2	1950 (800; 3500)	1400 (600; 2700)	0.4666
3	1575 (375; 2650)	1150 (650; 1900)	0.3386
4	1000 (-450; 2000)	550 (-600; 1600)	0.2885
5	650 (-1000; 1900)	500 (-600; 1600)	0.7888
6	1100 (200; 1900)	450 (-500; 1650)	0.0429
7	900 (350; 1300)	50 (-540; 1300)	0.0455
8	950 (-50; 1900)	850 (-100; 1550)	0.6126
9	1300 (-100; 2000)	350 (-100; 925)	0.0470
10	850 (0; 1700)	450 (-350; 1300)	0.3220

Используя методологию отношения шансов, удалось установить, что положительный гидробаланс  $\geq 8000$  мл за 10 суток терапии, достоверно

повышает риск летального исхода, ОШ=3.54 (95% ДИ 1.23-10.16),  $p=0.0325$  (табл. 3.18).

Остается не ясным, что в большей степени способствует увеличению летальности: гиперинфузия как таковая, или факторы, вынуждающие увеличивать объемы инфузионной терапии, такие как тяжесть ОПП и гиповолемии, наличие шока, олигурии, “синдрома капиллярной утечки” и др.

Взаимосвязь некоторых параметров волемического статуса и тяжести ОПП с одной стороны и летальности с другой изучалась путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При оценке величины коэффициента корреляции и уровня его достоверности приоритет отдавался величине коэффициента, поскольку именно она отражает взаимосвязь параметров, а уровень достоверности зависит больше от численности массива. В соответствии с правилами вариационной статистики коэффициенты корреляции более 0.6 оценивались как выражающие сильную связь; коэффициенты в диапазоне 0.4-0.6 – умеренной тесноты связь; коэффициенты ниже 0.3 – отсутствие связи (табл. 3.19).

Из таблицы следует, что положительный гидробаланс не является фактором, напрямую влияющим на летальность,  $r=0.250$  (95% ДИ 0.007-0.466). Более выраженное влияние оказывают факторы, которые вынуждают проводить массивную инфузионную терапию, такие как тяжесть острого почечного повреждения по AKIN,  $r=0.387$  (95% ДИ 0.158-0.576), и особенно наличие септического шока,  $r=0.499$ , (95% ДИ 0.291-0.662).

Факторы, отражающие особенности гидробаланса,  
влияющие на риск смерти при развитии ОПП, n=65

Фактор риска	Пациенты, имеющие, фактор, (умершие/ выжившие), n	Пациенты, не имеющие фактор, (умершие/ выжившие), n	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)	p
Положит. гидробаланс >4000 мл за 10 суток	31/19	9/6	1.09 (0.33-3.54)	0.8706
Положит. гидробаланс >6000 мл за 10 суток	28/13	12/12	2.15 (0.76-6.07)	0.2306
Положит. гидробаланс >8000 мл за 10 суток	25/8	15/17	3.54 (1.23-10.16)	0.0325

Корреляционные связи между некоторыми параметрами  
волемиического статуса, тяжестью ОПП и летальностью, n=65

Корреляционные пары	Коэффициент корреляции (r)	95 % ДИ	p
Положительный гидробаланс – летальность	0.250	0.007-0.466	0.0451
Олигурия – летальность	0.305	0.066-0.511	0.0147
Тяжесть ОПП по AKIN – летальность	0.387	0.158-0.576	0.0020
Септический шок – летальность	0.499	0.291-0.662	0.0001

#### 3.4. ROC-анализ в оценке прогностической значимости шкал APACHE II, SOFA и AKIN

Мы использовали возможности ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis) для оценки прогностической ценности шкал APACHE II, SOFA и AKIN, использующихся в оценке тяжести состояния у пациентов с ОПП. ROC-кривая или характеристическая кривая — это кривая зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов, то есть величины (1-специфичность). Информативность диагностического теста определяется тем, насколько высоко лежит его характеристическая кривая. Чем ближе площадь под кривой (AUC – Area under the ROC curve) к площади квадрата (условно принятую за 1), тем эффективнее диагностический тест. Чем ближе кривая к диагонали, тем ниже эффективность диагностического метода



(рис. 3.3). Так же мы провели расчет «оптимального порога отсечения» и его 95% доверительный интервал (ДИ), а так же чувствительности и специфичности (табл. 3.20).

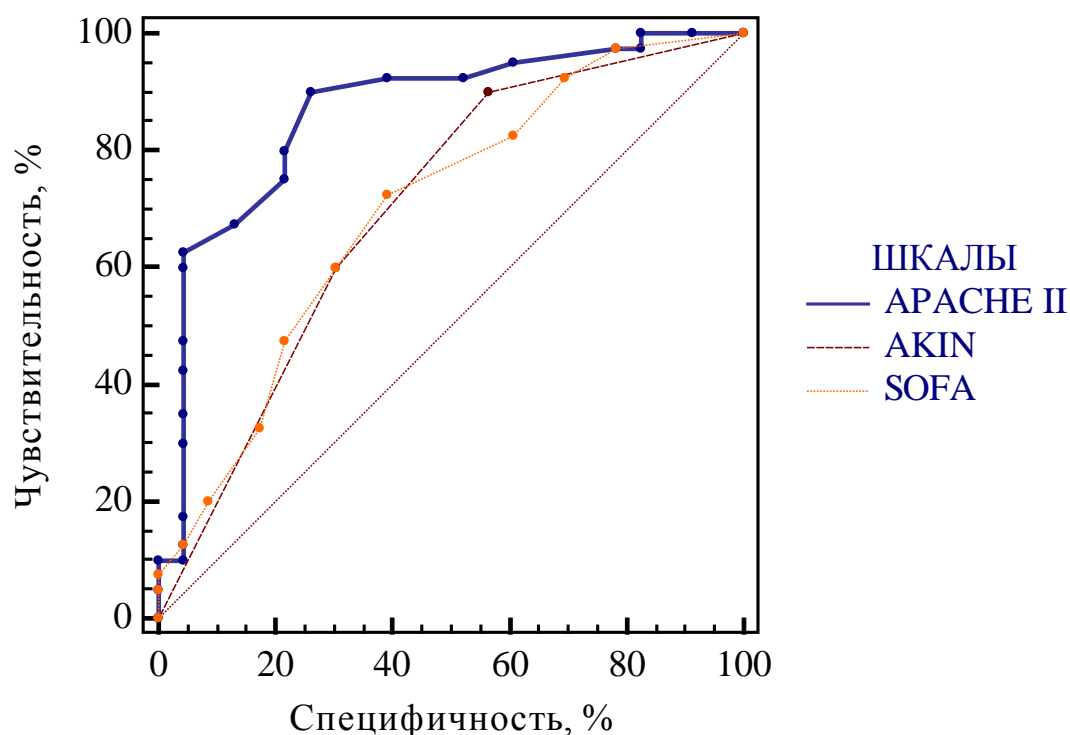


Рис. 3.3. Сравнение ROC-кривых трех диагностических шкал: APACHE II, SOFA и AKIN.

Учитывая площадь под характеристической кривой, шкалы можно расположить в порядке убывания диагностической значимости – APACHE II, AKIN, SOFA. Шкала APACHE II является наиболее ценной в прогностическом плане для пациентов с острым почечным повреждением,  $AUC=0.865$  (95% ДИ 0.755-0.938), обладает высокой чувствительностью – 90% (95% ДИ 76.3-97.1) и приемлемой специфичностью - 73.9% (95% ДИ 51.6-89.7). Площадь под ROC-кривой для шкалы APACHE II достоверно больше, чем площади под ROC-кривыми для шкал AKIN и SOFA. Разница составляет 0.165 (95% ДИ 0.029-0.300),  $p=0.0170$  для пар APACHE II-AKIN; и 0.1670 (95% ДИ 0.050-0.284),

$p=0.0050$  для пар APACHE II-SOFA. Напротив площади для шкал AKIN-SOFA отличаются незначительно – 0.002 (95% ДИ 0.137-0.141),  $p=0.9760$ .

ROC-анализ позволяет так же определить так называемые «оптимальные пороги отсечения», то есть значения диагностического параметра при котором наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. В изучаемой когорте пациентов оптимальные прогностические значения составляют: для шкалы APACHE II >15 баллов, для SOFA >6 баллов, для шкалы AKIN >I стадии.

Таблица 3.20

Сравнение площадей под ROC-кривыми и «оптимальные пороги отсечения» для трех шкал: APACHE II, SOFA и AKIN

Шкала	AUC (95% ДИ)	Порог отсечения	Чувств, % (95% ДИ)	Специф, % (95% ДИ)	p
APACHE II	0.865 0.755-0.938	>15 баллов	90.0 (76.3-97.1)	73.9 (51.6-89.7)	<0.0001
AKIN	0.700 0.571-0.809	>I стадии	89.3 (71.7- 97.6)	44.0 (24.4-65.1)	0.0009
SOFA	0.698 0.569-0.807	>6 баллов	72.5 (56.1-85.4)	60.9 (38.6-80.3)	0.0028

AUC (Area under the ROC curve) – площадь под ROC-кривой

При оценке прогностической значимости шкалы AKIN мы сравнили чувствительность и специфичность различных порогов отсечения (табл. 3.21).

Несмотря на то, что шкала AKIN уступает в прогностической значимости шкале APACHE II, она обладает высокой чувствительностью при диагностике I-II стадии и высокой специфичностью при диагностике III стадии, кроме того

шкала AKIN существенно проще и позволяет врачу быстро оценить тяжесть состояния и прогноз при сепсис-ассоциированном ОПП.

Таблица 3.21

Чувствительность и специфичность прогностической значимости  
различных порогов отсечения для шкалы AKIN

Порог отсечения	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)
≥ I стадии	100.0 ( 91.1-100.0)	0.0 (0.0- 13.8)
> I стадии	89.3 (71.7- 97.6)	44.0 (24.4- 65.1)
≥ II стадии	60.0 (43.3- 75.1)	72.0 (50.6- 87.9)
> II стадии	0.0 (0.0- 8.9)	100.0 (86.2-100.0)

## **ГЛАВА 4. РОЛЬ РАННЕЙ ПРОДЛЕННОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

На втором этапе исследования пациенты были разделены на две группы: I группа (стандартной терапии) и II группа (продленной гемофильтрации). Пациенты I группы в качестве терапии направленной на почечное повреждение получали стандартную, принятую в клинике терапию: инфузионная поддержка, петлевые диуретики, коррекцию ацидоза и алкалоза. Пациенты II группы помимо стандартной терапии получили продленную гемофильтрацию. Средние сроки проведения гемофильтрации составили 60 (39.25; 93.50) часов (медиана и межквартильный интервал). В качестве антикоагулянта использовался гепарин в дозе 1000 (1000; 1500) МЕ/час. Скорость введения субституата поддерживали в диапазоне 30-35 мл/кг/час. Средний объем ультрафильтрации составил 1200 (0; 3037.5) мл за сеанс гемофильтрации. За время терапии зафиксированы следующие осложнения: кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии у 1 из 23 пациентов (4.35%); тромбоз гемофильтра у 3 из 23 пациентов (13.04%). Других осложнений зафиксировано не было.

### **4.1. Влияние ранней продленной гемофильтрации на почечную функцию**

В качестве критериев оценки почечной функции мы применяли: уровень диуреза, концентрацию креатинина и мочевины. В исследование включены пациенты без олигурии, под олигурией понималось снижение диуреза менее 0.3 мл/кг в час в течение 24 часов. В I группе диурез в день включения в исследование составил 850.00 (612.50; 1200.00) мл/сут (медиана и межквартильный интервал), во II группе 800.00 (450.00; 2100.00) мл/сут. В процессе проведения интенсивной терапии в обеих группах наблюдалось увеличение диуреза, отражающее улучшение почечной функции. Причем в группе продленной гемофильтрации диурез увеличивался более интенсивно в

течение всего времени наблюдения, достигая достоверной разницы на 7-10 сутки терапии (табл. 4.22). Максимальная разница зафиксирована на десятые сутки: в I группе диурез составил 1450.00 (1200.00; 2425.00) мл/сут, во II группе 2600.00 (1550.00; 3900.00),  $p=0.0092$ . Наглядно динамику увеличения диуреза демонстрирует рис. 4.4.

Таблица 4.22

Сравнительная оценка изменения диуреза  
в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Сутки	I группа, мл/сут, n=27	II группа, мл/сут, n=23	p
1	850.00 (612.50; 1200.00)	800.00 (450.00; 2100.00)	0.9600
2	1750.00 (1200.00; 2800.00)	2000.00 (1350.00; 2875.00)	0.5411
3	2350.00 (1300.00; 3100.00)	2000.00 (1150.00; 2525.00)	0.2331
4	2400.00 (1700.00; 3200.00)	2700.00 (1500.00; 3425.00)	0.7108
5	2400.00 (1337.50; 3025.00)	2650.00 (1850.00; 3300.00)	0.1899
6	2000.00 (1487.50; 3150.00)	2800.00 (1700.00; 3600.00)	0.3169
7	2000.00 (1000.00; 2750.00)	2400.00 (2000.00; 3287.50)	0.0500
8	1950.00 (1375.00; 3250.00)	2850.00 (1900.00; 4600.00)	0.0465
9	1650.00 (1200.00; 2245.00)	2350.00 (2000.00; 3300.00)	0.0080
10	1450.00 (1200.00; 2425.00)	2600.00 (1550.00; 3900.00)	0.0092

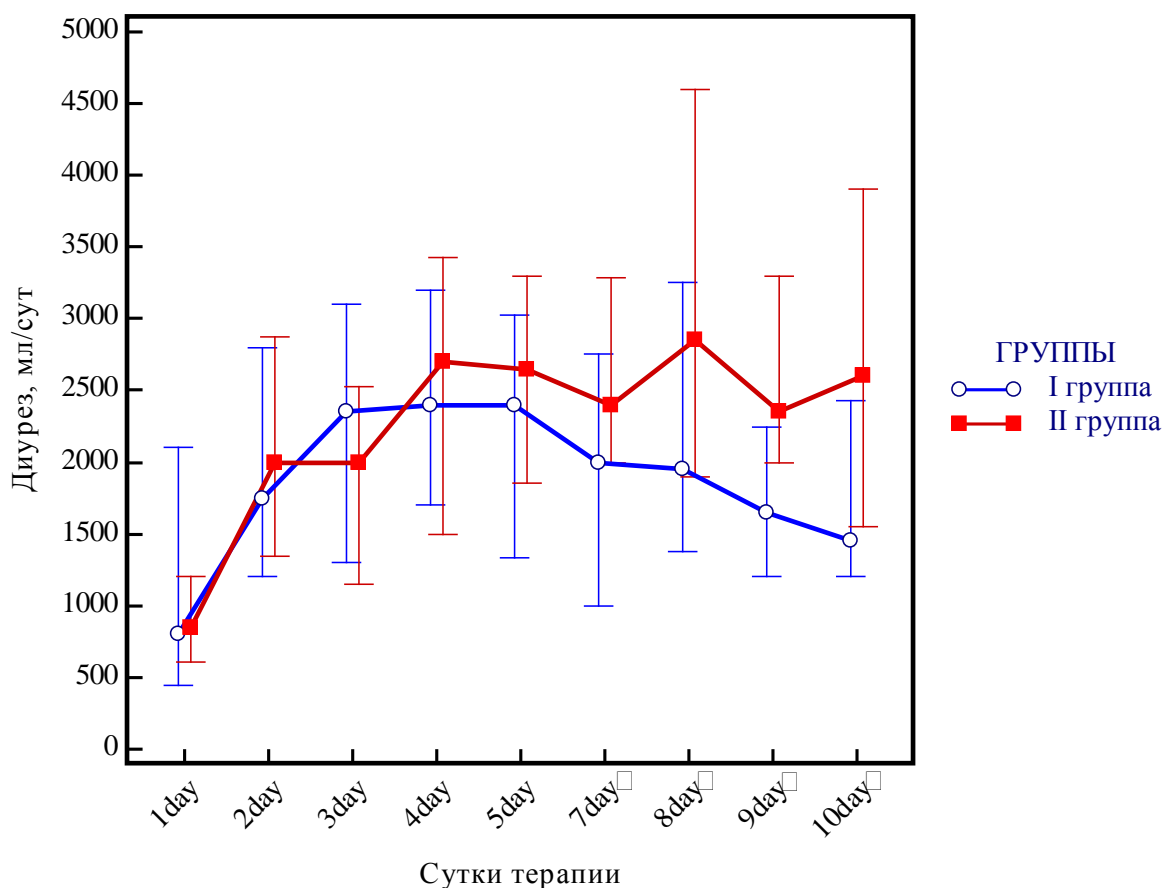


Рис. 4.4. Сравнительная оценка изменения диуреза в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),

\* - выборки достоверно отличаются ( $p < 0.05$ )

Еще одним критерием улучшения почечной функции мы считали снижение плазменной концентрации креатинина. В момент включения в исследование концентрация креатинина в I группе составила 191.00 (153.25; 275.50) мкмоль/л, во II группе – 170.00 (130.75; 264.00) мкмоль/л,  $p=0.4896$ . В процессе терапии улучшение почечной перфузии и ренопротективные эффекты стандартной консервативной терапии и продленной гемофильтрации способствовали снижению концентрации креатинина в обеих исследуемых группах, причем в группе продленной гемофильтрации в течение всего периода исследования наблюдались стабильно более низкие показатели.

Начиная уже с третьих суток терапии, концентрация креатинина во II группе уже приближалась к норме, ее колебания находились в диапазоне от 116.0 (89.25; 198.75) мкмоль/л (медиана и межквартильный интервал) до 90.00 (75.00; 184.50) мкмоль/л, тогда как в группе стандартной терапии – от 196.00 (127.00; 281.25) мкмоль/л до 132.00 (115.00; 290.25) мкмоль/л. Достоверно более низкая концентрация креатинина во II группе зафиксирована на 3-5 сутки терапии (табл. 4.23).

Таблица 4.23

Сравнительная оценка изменения концентрации креатинина  
в исследуемых группах, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Сутки	I группа, мкмоль/л, n=27	II группа, мкмоль/л, n=23	p
1	191.00 (153.25; 275.50)	170.00 (130.75; 264.00)	0.4896
2	233.00 (147.75; 301.25)	146.00 (99.50; 213.75)	0.1339
3	196.00 (127.00; 281.25)	116.0 (89.25; 198.75)	0.0419
4	183.00 (141.25; 274.25)	103.00 (75.00; 178.25)	0.0064
5	132.00 (115.00; 290.25)	90.00 (75.00; 184.50)	0.0190
6	152.00 (99.00; 275.50)	113.00 (79.00; 202.00)	0.3021
7	140.00 (102.50; 267.50)	101.00 (87.00; 269.00)	0.3552
8	167.00 (100.00; 249.00)	104.00 (87.00; 316.00)	0.4378
9	163.50 (108.00; 250.00)	100.00 (81.00; 222.00)	0.2913
10	179.00 (127.00; 251.00)	96.00 (84.00; 222.00)	0.1207

Наглядно изменение концентрации креатинина в исследуемых группах отражено на рис. 4.5.

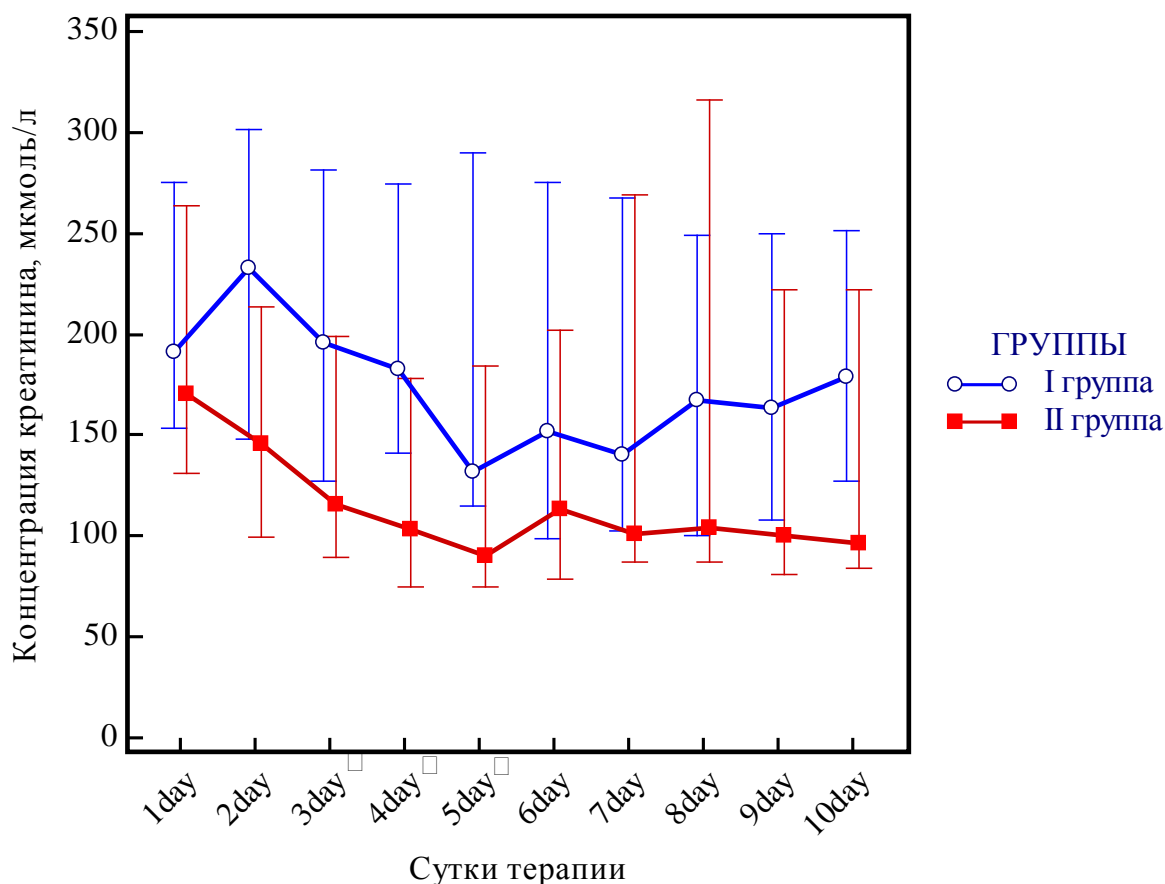


Рис. 4.5 Сравнительная оценка изменения концентрации креатинина в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),

\* - выборки достоверно отличаются ( $p < 0.05$ )

Одним из критериев тяжести острой почечной недостаточности может являться концентрация мочевины. На момент включения в исследуемых группах она значительно отличалась от нормы: в I группе концентрация мочевины составила 17.00 (13.15; 22.30) ммоль/л, во II группе – 15.30 (9.60; 18.82) ммоль/л,  $p=0.3833$ . За время терапии в группе гемофильтрации колебания концентрации мочевины составили от 10.90 (8.37; 19.81) до 17.00 (9.95; 23.50) ммоль/л, а в группе стандартной терапии – от 16.10 (7.80; 25.55) до



23.00 (10.02; 28.60) моль/л. Несмотря на явные отличия в динамике снижения концентрации мочевины, нами не получены достоверные отличия между группами, в том числе из-за больших дисперсий (табл. 4.24 и рис. 4.6). Что еще раз подтверждает факт ненадежности мочевины как маркера тяжести острого почечного повреждения в условиях выраженного катаболизма.

Таблица 4.24

Сравнительная оценка изменения концентрации мочевины  
в исследуемых группах, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Сутки	I группа, ммоль/л, n=27	II группа, ммоль/л, n=23	p
1	17.00 (13.15; 22.30)	15.30 (9.60; 18.82)	0.3833
2	17.00 (15.00; 24.22)	17.00 (9.95; 23.50)	0.3642
3	20.90 (11.90; 25.50)	15.92 (12.60; 19.30)	0.2890
4	19.90 (10.80; 26.72)	14.00 (10.45; 18.15)	0.1031
5	23.00 (10.02; 28.60)	13.85 (10.00; 22.10)	0.1846
6	19.50 (10.45; 27.40)	14.00 (10.12; 21.17)	0.3936
7	17.25 (8.70; 29.60)	13.40 (8.00; 19.22)	0.3269
8	16.10 (7.80; 25.55)	10.90 (8.37; 19.81)	0.4334
9	17.70 (10.80; 26.00)	13.45 (9.20; 15.40)	0.1082
10	17.30 (9.52; 31.80)	11.37 (8.50; 21.25)	0.2142

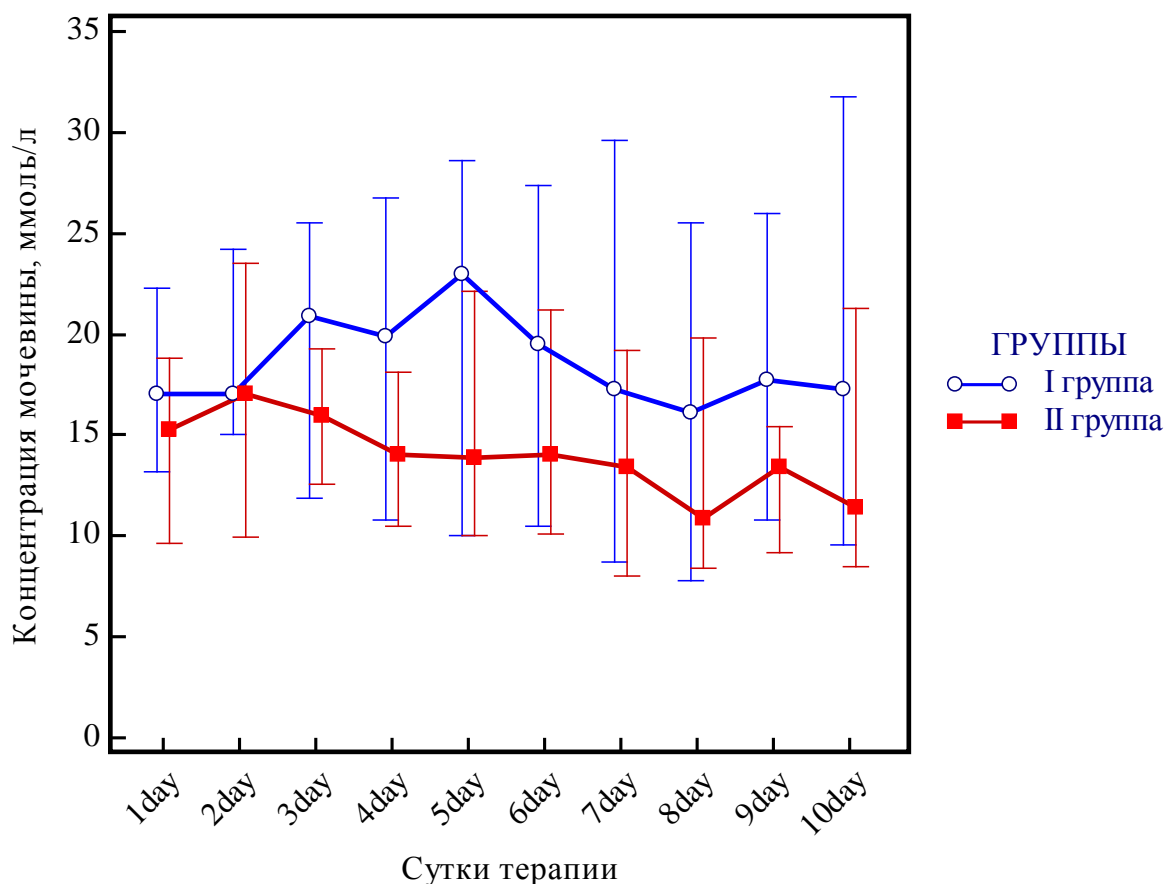


Рис. 4.6 Сравнительная оценка изменения концентрации мочевины в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), на всех этапах исследования не получено значение  $p < 0.05$

#### 4.2. Влияние ранней продленной гемофильтрации на кислотно-щелочной статус

Нами исследована динамика изменения двух маркеров кислотно-основного состояния, имеющих патологические изменения в условиях метаболического ацидоза при почечном повреждении: pH крови и концентрация бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ).

Самая распространенная причина острого метаболического ацидоза у пациентов с сепсисом и ОПП состоит в усиленном образовании в тканях организма лактата и нарушении экскреции водородных ионов и реабсорбции бикарбоната натрия канальцами почек. Поэтому степень сдвига pH и  $\text{HCO}_3$  в

сторону ацидоза может быть маркером тяжести ОПП и наоборот, нормализация этих показателей – критерием восстановления почечной функции. Мы сравнили уровень рН в обеих исследуемых группах (табл. 4.25).

Таблица 4.25

Сравнительная оценка изменения уровня рН  
в исследуемых группах, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Сутки	I группа, n=27	II группа, n=23	p
1	7.28 (7.21; 7.35)	7.26 (7.22; 7.36)	0.7548
2	7.28 (7.21; 7.33)	7.39 (7.22; 7.41)	0.0578
3	7.29 (7.21; 7.34)	7.37 (7.29; 7.45)	0.0184
4	7.29 (7.24; 7.35)	7.38 (7.35; 7.44)	0.0034
5	7.33 (7.28; 7.37)	7.42 (7.38; 7.46)	0.0003
6	7.34 (7.26; 7.37)	7.43 (7.42; 7.45)	0.0002
7	7.35 (7.23; 7.40)	7.43 (7.37; 7.46)	0.0011
8	7.38 (7.29; 7.43)	7.43 (7.38; 7.48)	0.0507
9	7.41 (7.30; 7.42)	7.42 (7.37; 7.46)	0.0818
10	7.35 (7.33; 7.40)	7.43 (7.41; 7.48)	0.0002

При включении в исследование уровень рН был достаточно низким: в I группе 7.28 (7.21; 7.35), во II группе – 7.26 (7.22; 7.36),  $p=0.7548$ . В ходе интенсивной терапии уровень рН повышался в обеих группах, однако, в группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии метаболический ацидоз был купирован, рН 7.39 (7.22; 7.41), тогда как в группе стандартной терапии ацидоз сохранялся вплоть до шестых суток от начала исследования; уровень рН на шестые сутки составил 7.34 (7.26; 7.37). Достоверная разница в уровне рН между группами зафиксирована на 3-7 и 10 сутки терапии, причем она сохранялась и после прекращения гемофильтрации (рис. 4.7).

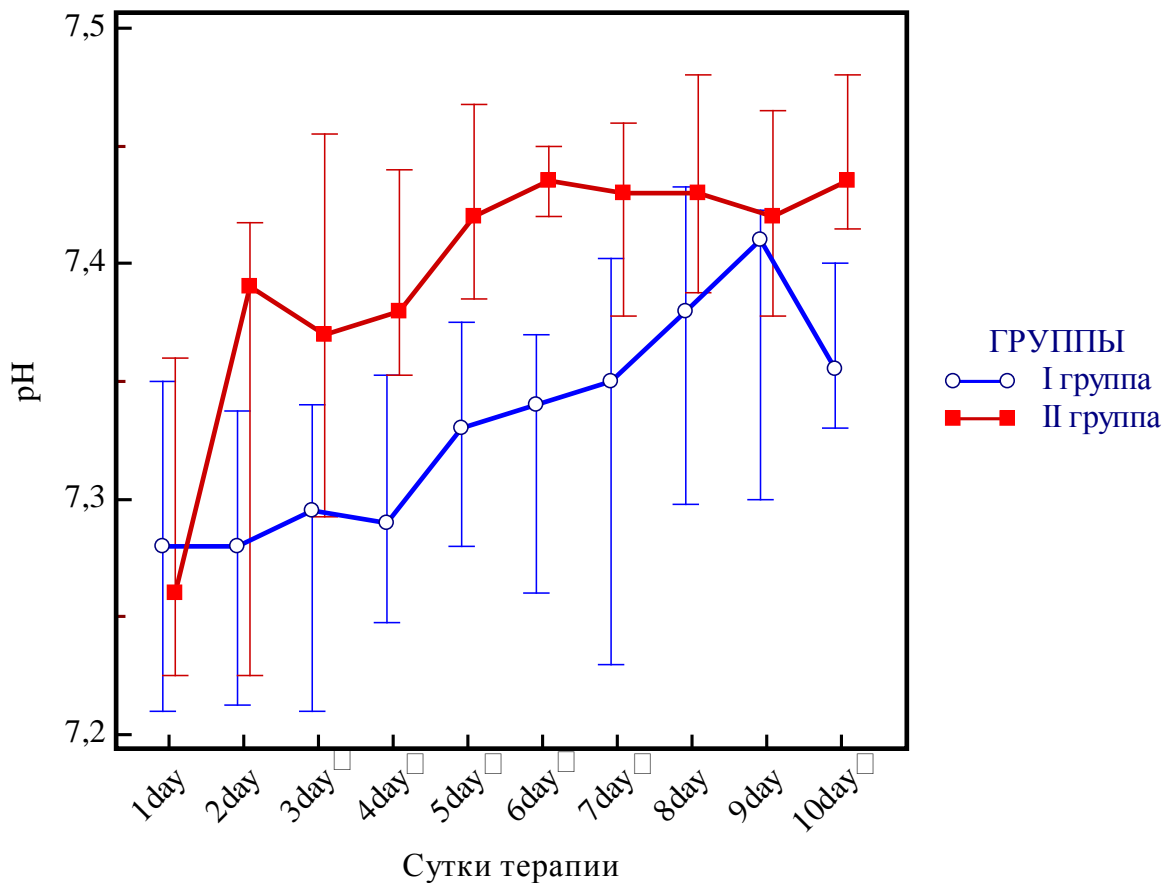


Рис. 4.7 Сравнительная оценка изменения уровня рН в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),

\* - выборки достоверно отличаются ( $p<0.05$ )

Низкая концентрация бикарбоната в крови у пациентов с ОПП обусловлена снижением его реабсорбции канальцами, переживающими дистрофию или некроз, но в большей степени отражает тяжесть лактат-ацидоза. Нормализация уровня  $\text{HCO}_3$  может быть критерием восстановления функции почек и купирования лактат-ацидоза. Нами исследован уровень бикарбоната в обеих группах (табл. 4.26).

Таблица 4.26

Сравнительная оценка изменения концентрации  $\text{HCO}_3$   
в исследуемых группах, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Сутки	I группа, ммоль/л, n=27	II группа, ммоль/л, n=23	p
1	16.35 (14.70; 18.90)	18.10 (12.82; 19.80)	0.7410
2	15.00 (13.40; 19.40)	21.30 (14.70; 25.50)	0.0141
3	15.00 (12.90; 18.30)	21.10 (19.27; 25.00)	0.0003
4	16.10 (13.75; 19.45)	25.40 (19.52; 29.47)	< 0.0001
5	18.00 (14.75; 20.80)	25.90 (22.92; 28.42)	< 0.0001
6	17.80 (13.52; 20.62)	24.50 (20.97; 27.92)	0.0001
7	19.25 (14.55; 21.10)	25.00 (22.62; 27.15)	< 0.0001
8	19.95 (16.05; 22.40)	25.10 (21.30; 29.20)	0.0032
9	19.35 (17.30; 21.55)	23.90 (21.90; 28.07)	0.0011
10	20.30 (17.90; 23.27)	24.05 (22.35; 26.95)	0.0057

Из таблицы следует, что уровень  $\text{HCO}_3^-$  на момент включения в исследование был ниже нормы в обеих группах: в I группе концентрация бикарбоната составила 16.35 (14.70; 18.90) ммоль/л, во II группе 18.10 (12.82; 19.80) ммоль/л,  $p=0.7410$ . В группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии уровень  $\text{HCO}_3^-$  нормализовался и составил 21.30 (14.70; 25.50) ммоль/л, тогда как в группе стандартной терапии нормализация уровня бикарбоната была достигнута только с седьмым суткам от начала исследования. Достоверная разница в уровне  $\text{HCO}_3^-$  между двумя группами была зафиксирована за все время наблюдения, начиная со вторых и до десятых суток (рис. 4.8).

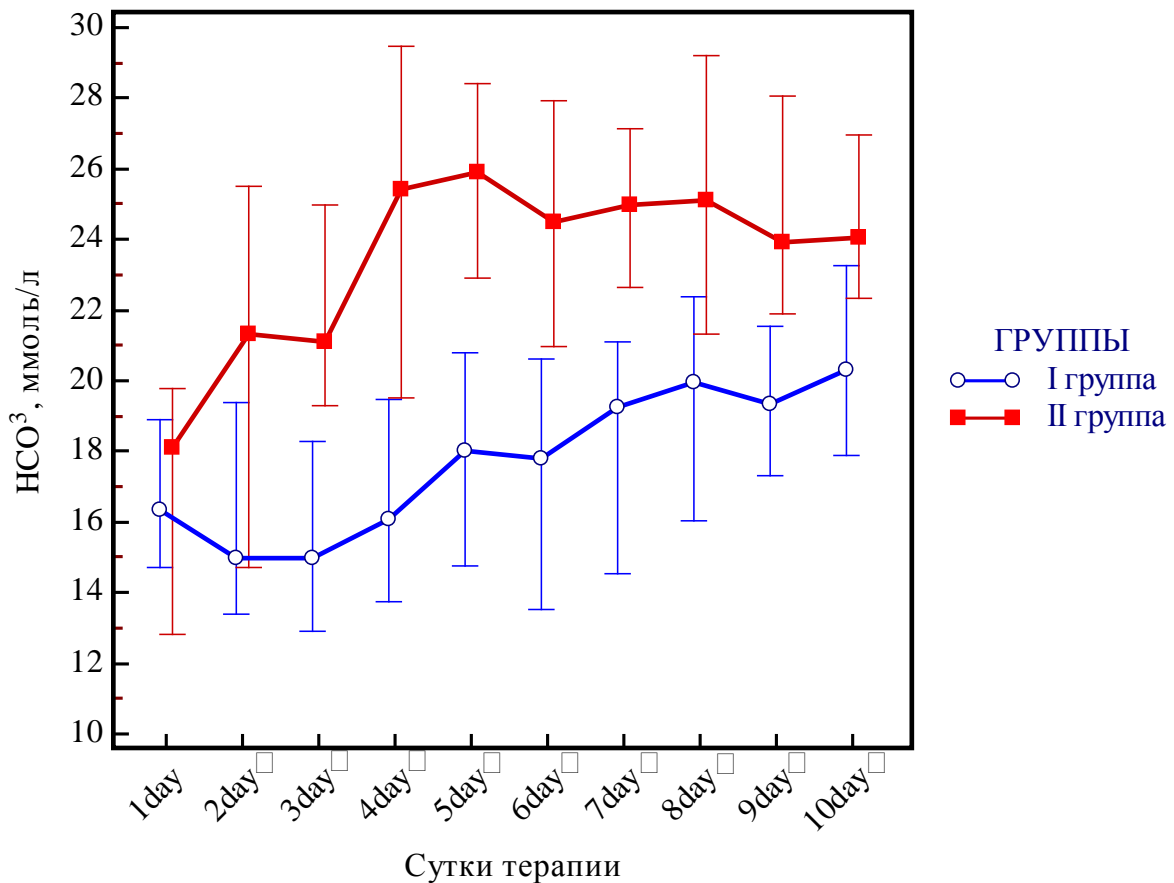


Рис. 4.8 Сравнительная оценка изменения концентрации  $\text{HCO}_3^-$  в исследуемых группах, Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ),

\* - выборки достоверно отличаются ( $p < 0.05$ )

### 4.3. Влияние ранней продленной гемофильтрации на динамику тяжести состояния и летальность

Для оценки влияния продленной гемофильтрации на течение тяжелого сепсиса и острого почечного повреждения нами проведена сравнительная оценка изменения тяжести состояния по шкале SOFA (табл. 4.27).

Таблица 4.27

Сравнительная оценка изменения тяжести состояния по шкале SOFA  
в исследуемых группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Сутки	I группа, балл, n=27	II группа, балл, n=23	p
1	7.00 (5.00; 8.75)	8.00 (7.00; 9.00)	0.1035
2	7.00 (6.00; 7.75)	7.00 (5.00; 8.75)	0.9289
3	7.00 (6.00; 8.00)	7.00 (6.00; 8.00)	0.7683
4	7.00 (5.00; 8.75)	6.00 (5.00; 7.00)	0.1575
5	6.00 (5.25; 8.75)	6.00 (4.25; 7.00)	0.1653
6	6.00 (5.25; 8.00)	5.00 (4.00; 6.00)	0.0325
7	8.00 (6.00; 9.00)	5.00 (3.00; 7.00)	0.0122
8	7.00 (5.00; 10.00)	5.00 (3.00; 7.00)	0.0160
9	8.00 (5.00; 10.00)	4.00 (3.00; 6.00)	0.0036
10	8.00 (5.00; 10.00)	4.50 (3.00; 6.00)	0.0024

На момент включения в исследование в I группе тяжесть состояния по SOFA составила 7.00 (5.00; 8.75) баллов, во II группе – 8.00 (7.00; 9.00) баллов,  $p=0.1035$ . Динамика снижения тяжести состояния более выражена в группе гемофильтрации, достоверная разница в баллах по шкале SOFA получена с шестых суток терапии и сохранялась до конца периода наблюдения. Наглядно динамику изменения тяжести состояния можно представить по уровню  $\Delta$ -SOFA – разнице между общим баллом SOFA на день наблюдения и общим баллом на входе в исследование (рис. 4.9). Достоверная разница в пользу группы гемофильтрации отмечается со вторых суток терапии.

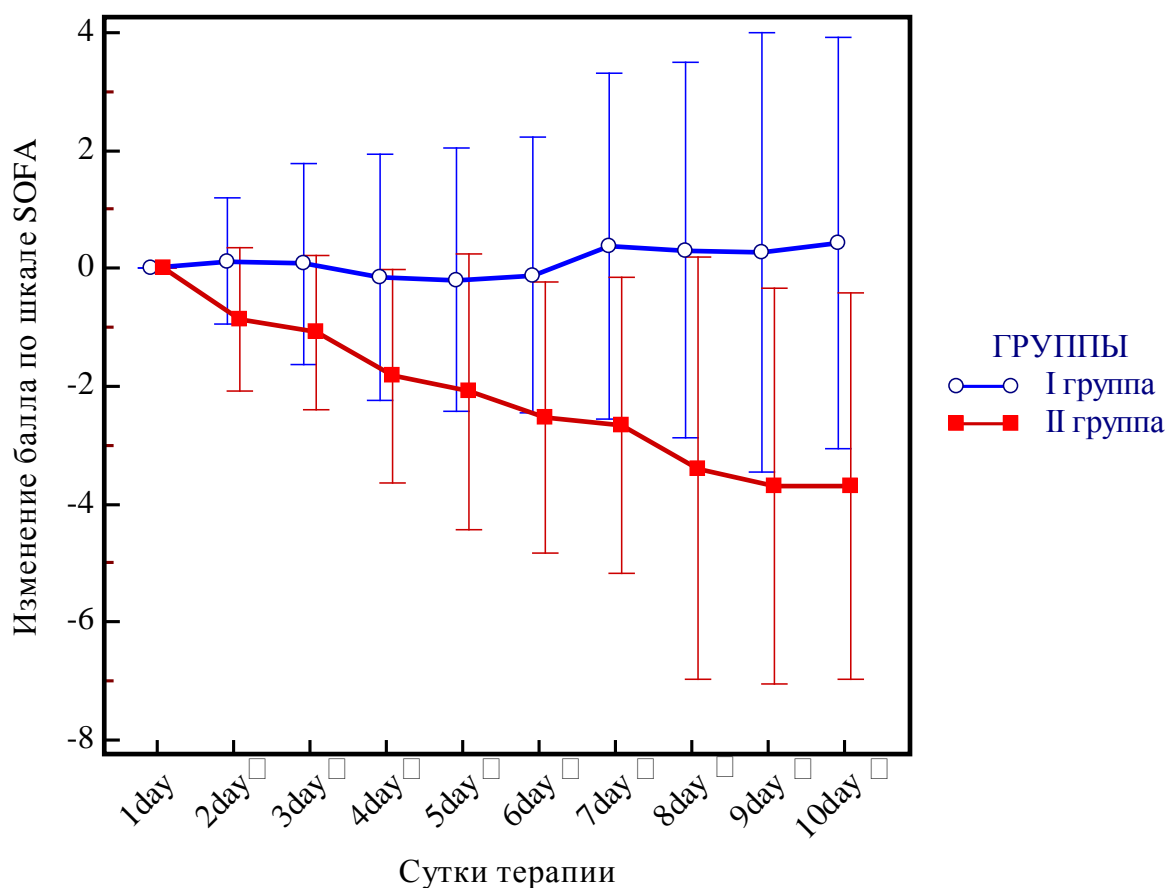


Рис. 4.9  $\Delta$ -SOFA – разница между общим баллом SOFA на день наблюдения и общим баллом на входе в исследование в обеих группах, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>),

\* - выборки достоверно отличаются ( $p<0.05$ )



В качестве одного из критериев эффективности проводимой ранней гемофильтрации нами принят критерий 28-суточной выживаемости, начиная с момента диагностики острого почечного повреждения. К 28 суткам терапии в I группе умерло 15 из 27 (55.56%) пациентов, во II группе 6 из 23 пациентов (26.10%),  $p=0.0470$ . Наглядно кумулятивную выживаемость демонстрируют кривые Каплана-Мейера (рис. 4.10).

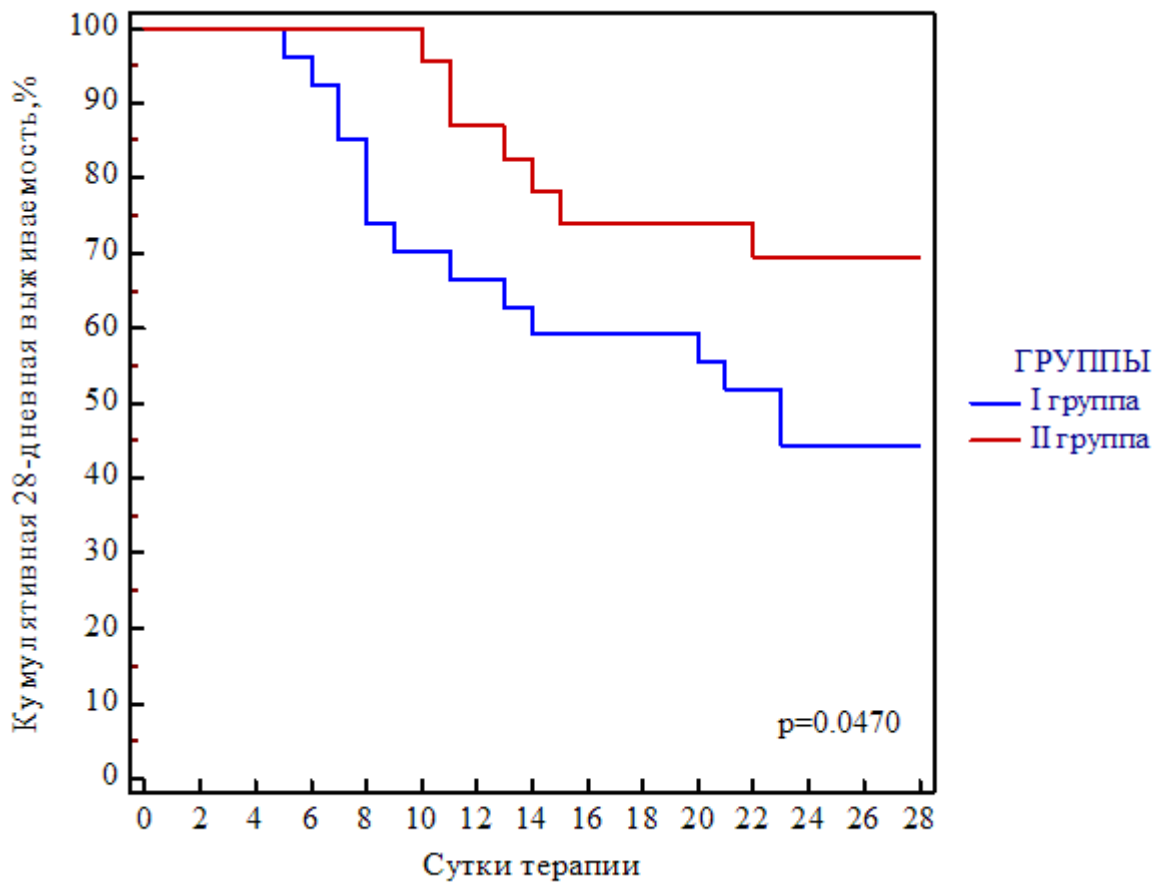


Рис. 4.10 Кумулятивная 28-суточная выживаемость в исследуемых группах

На практике довольно сложно показать влияние почечно-заместительной терапии на госпитальную выживаемость, особенно при тяжелом сепсисе и септическом шоке, поскольку сам факт потребности в диализе является одним из факторов риска летального исхода. В нашем исследовании в группе стандартной терапии госпитальная летальность составила 66.67% (умерло 18 из

27 пациентов), в группе продленной гемофильтрации – 52.17% (умерло 12 из 23 пациентов, что показывает повышение выживаемости пациентов в группе постоянной гемофильтрации на 14.5% ( $p=0.4515$ )).

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП) – сложный синдром, который до настоящего времени не имеет общепринятого определения и диагностической концепции. Лишь в последнее время благодаря мультидисциплинарному подходу удалось сделать своеобразный прорыв в этой области. Весомый вклад в изучение диагностических критериев, классификации острого почечного повреждения, патогенеза и терапии внесли такие авторитетные международные организации как Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) и Acute Kidney Injury Network (AKIN). Благодаря проведенным исследованиям возникла концепция стадийного протекания острого почечного повреждения/недостаточности. Одним из отражений этого подхода стала классификация AKIN. Согласно AKIN – критериям, под острым повреждением почек (ОПП) понимается быстрое (в течение 48 часов) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение креатинина сыворотки крови на 26 мкмоль/л (0.3 мг/дл) и более, или относительное его нарастание в 1.5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза менее чем 0.5 мл/кг/час в течение 6-ти часов. Риск неблагоприятного исхода может в значительной степени зависеть от степени тяжести ОПП по AKIN.

Одной из наиболее важных является концепция потенциальной преодолемости и обратимости ранних стадий острого почечного повреждения, в связи, с чем определенную значимость приобретает раннее выявление и начало терапии ОПП. Усилия, предпринимаемые с целью предотвращения прогрессирования ОПП, включая консервативные методы и почечно-заместительную терапию, могут способствовать снижению летальности.

Настоящее исследование было предпринято с целью выявления группы пациентов, у которых раннее проведение постоянной гемофильтрации препятствует прогрессированию почечной дисфункции и может способствовать благоприятному клиническому исходу.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии на базе МУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе в исследование включены пациенты с клиникой тяжелого сепсиса; проведена оценка роли острого почечного повреждения в структуре СПОН и изучена эпидемиология, факторы риска развития и факторы риска летального исхода при сепсис-ассоциированном ОПП.

На втором этапе из включенных в исследование пациентов выделены две группы больных с клиникой неолигурического ОПП II-III стадии по AKIN и проведено сравнение клинического течения сепсис-ассоциированного почечного повреждения в группе ранней продленной гемофильтрации и группе стандартной консервативной терапии.

Первичный скрининг прошло 98 пациентов с диагнозом тяжелый сепсис. Исключено по причине несоответствия критериям включения на I этапе исследования 12 пациентов. В группе оставшихся 86 пациентов проведена оценка роли почечного повреждения в структуре СПОН, определены факторы риска ОПП и факторы риска смерти. На втором этапе скрининга критериям включения соответствовало 50 пациентов с неолигурической формой ОПП II-III стадии по AKIN. Из них 27 пациентов – получили консервативную терапию (группа стандартной терапии – I группа), а 23 пациента – стандартную консервативную терапию и продленную гемофильтрацию (группа продленной гемофильтрации – II группа).

У всех 86 пациентов, включенных в исследование, был установлен диагноз – тяжелый сепсис, синдром полиорганной недостаточности. Основными причинами сепсиса явились перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей и другие (инфекции мочевыводящих путей, внутри и внебольничные пневмонии, холангит).

Наличие у каждого пациента, включенного в исследование, органной

недостаточности, определяется самой сутью определения тяжелого сепсиса и критериев включения. Используя шкалу A. Vaue, E. Faist, D. Dry, (2000), мы проанализировали структуру и длительность ПОН.

Наиболее часто возникающая органная дисфункция в структуре ПОН – это острая дыхательная недостаточность, встречающаяся у 68 из 86 пациентов (79.07%). На втором месте по распространенности стоит острое почечное повреждение, встречающееся у 65 из 86 пациентов (75.58%). Так же в группу наиболее частых дисфункций входят: коагулопатия, энцефалопатия и сердечно-сосудистая недостаточность, встречающиеся соответственно у 58.14%, 54.65% и 52.33% пациентов. Менее чем у половины пациентов встречается печеночная недостаточность. При анализе той или иной органной дисфункции, важным представляется оценка ее длительности. Дольше всего существуют дыхательная недостаточность – 10 (6.75; 19.25) суток и энцефалопатия – 9 (6; 17) суток. Третье место делят почечное повреждение – 5 (2; 10) суток и коагулопатия – 5 (3; 8) суток.

Для оценки степени риска смерти, возникающего при развитии той или иной органной дисфункции, использовался метод расчета отношения шансов (ОШ). Наибольший риск неблагоприятного исхода возникает при развитии энцефалопатии, ОШ=18.89 (95% ДИ 6.36-56.04). Отношение шансов риска смерти при развитии острой сердечной и дыхательной недостаточности составляют соответственно –10.90 (95% ДИ 3.99-29.81) и 6.02 (95% ДИ 1.78-20.30). Значительно меньшее влияние на исходы оказывает развитие печеночной дисфункции и коагулопатии.

Несмотря на то, что почечное повреждение не является ведущим фактором риска смерти, и занимает лишь четвертое место в группе органных повреждений (ОШ=3.20, 95% ДИ 1.78-20.30), прогноз в значительной степени зависит от стадии ОПП по AKIN. Из 65 пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП было выявлено: 15 пациентов с I стадией, 19 – со II стадией и 31 – с III стадией. Наряду с увеличением тяжести почечного повреждения возрастает и

риск неблагоприятного исхода. При развитии I стадии ОПП отношение шансов риска смерти составляет 1.33 (95% ДИ 0.33-5.27), при развитии II стадии – 2.22 (95% ДИ 0.61-7.97), при III стадии – 6.85 (95% ДИ 1.98-23.64). Госпитальная летальность в группе пациентов при ОПП I стадии составляет 40.00% (умерло 6 пациентов из 15), при ОПП II стадии – 52.63% (умерло 10 пациентов из 19), при ОПП III стадии – 77.42% (умерло 24 пациента из 31),  $p=0.0480$ . Общая госпитальная летальность в группе пациентов с острым почечным повреждением составляет 61.54% (умерло 40 пациентов из 65) по сравнению с пациентами без ОПП – 33.33% (умерло 7 пациентов из 21),  $p=0.0450$ . Таким образом, атрибутивная летальность у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии ОПП любой степени тяжести по шкале AKIN составляет не менее 28.21%.

Для выявления предикторов риска ОПП у пациентов с тяжелым сепсисом было так же использовано отношение частоты изучаемого параметра – отношение шансов (ОШ). Было установлено два главных фактора риска развития ОПП, во-первых, это возраст старше 60 лет, ОШ=3.10 (95% ДИ 1.01-9.46). Во-вторых, это развитие септического шока и особенно его продолжительность >1 суток, ОШ=3.73 (95% ДИ 1.22-11.40).

При изучении эпидемиологии сепсис-ассоциированного ОПП, целесообразно выделять факторы риска летального исхода. Факторы риска смерти мы поделили на три группы: особенности преморбидного фона, показатели, отражающие тяжесть заболевания и особенности интенсивной терапии.

Нами обнаружено три главных фактора преморбидного фона влияющих на риск летального исхода. Ведущим фактором является наличие злокачественного новообразования, ОШ=8.00 (95% ДИ 1.01-66.95), так же немаловажное значение имеет наличие ИБС, ОШ=7.07 (95% ДИ 2.26-22.17); и возраст старше 60 лет, ОШ=3.19 (95% ДИ 1.11-9.13).

Среди факторов, отражающих тяжесть заболевания, на первом месте

среди факторов риска смерти стоят следующие органические дисфункции: энцефалопатия, ОШ=13.36 (95% ДИ 3.25-54.96), септический шок, ОШ=9.50 (95% ДИ 2.97-30.42) и острая дыхательная недостаточность, ОШ=6.94 (95% ДИ 1.66-29.05).

Тяжесть течения самого почечного повреждения так же имеет значение. Летальность значительно увеличивается при наличии олигурии, ОШ=5.54 (95% ДИ 1.13-27.13) и при продолжительности почечной дисфункции более 1 суток, ОШ=4.24 (95% ДИ 1.12-16.04). Если рассматривать органическую дисфункцию как критерий тяжести воспалительного каскада при сепсисе, то становятся ясными причины увеличения летальности. Интегральный показатель, каковым является тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA, позволяют выявить контингент пациентов, подверженных наиболее высокому риску летального исхода. Тяжесть состояния по шкале APACHE-II >15 баллов или по шкале SOFA >6 баллов достоверно увеличивает летальность, соответственно ОШ=7.11 (95% ДИ 2.31-21.92) и 3.86 (95% ДИ 1.31-11.34).

Из множества факторов, отражающих особенности интенсивной терапии, потенциально влияющих на риск смерти при ОПП, нами выявлено два главных: во-первых, это потребность в ИВЛ, ОШ=11.38 (95% ДИ 2.77-46.83), во-вторых, это потребность в применении петлевых диуретиков, ОШ=3.48 (95% ДИ 1.19-10.19).

Интересным представляется взаимосвязь летальности с выраженным положительным гидробалансом в процессе инфузионной терапии в группе пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП. Используя методологию отношения шансов, удалось установить, что положительный гидробаланс  $\geq 8000$  мл за 10 суток терапии, достоверно повышает риск летального исхода, ОШ=3.54 (95% ДИ 1.23-10.16). Однако положительный гидробаланс не является независимым предиктором, напрямую влияющим на летальность. Более выраженное влияние оказывают факторы, которые вынуждают проводить массивную инфузионную терапию, такие как тяжесть острого

почечного повреждения и особенно наличие септического шока.

Мы использовали возможности ROC-анализа для оценки прогностической ценности шкал APACHE II, SOFA и AKIN, использующихся в оценке тяжести состояния у пациентов с ОПП. Шкала APACHE II является наиболее ценной в прогностическом плане для пациентов с острым почечным повреждением,  $AUC=0.865$  (95% ДИ 0.755-0.938), обладает высокой чувствительностью – 90% (95% ДИ 76.3-97.1) и приемлемой специфичностью – 73.9% (95% ДИ 51.6-89.7). Несмотря на то, что шкала AKIN уступает в прогностической значимости шкале APACHE II, она обладает высокой чувствительностью при диагностике I-II стадии и высокой специфичностью при диагностике III стадии, кроме того, шкала AKIN существенно проще и позволяет врачу быстро оценить тяжесть состояния и прогноз при сепсис-ассоциированном ОПП.

В лечении ОПП применяется два главных направления: консервативное лечение и почечно-заместительная терапия. Основным в консервативной терапии является: инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и прочее. Активная или почечно-заместительная терапия ОПП основана на применении диализных методов.

В исследуемой группе пациентов применялись постоянная гемофильтрация, изолированно или в сочетании с интермиттирующим гемодиализом или с ЛПС-адсорбцией. Заместительно-почечная терапия применялась у 23 из 65 пациентов с ОПП, что составило 35.38 %. Частота применения и разновидности диализной терапии в значительной степени зависели от тяжести ОПП. В I стадии по AKIN диализные технологии вообще не применялись. Во II стадии у 5 пациентов (26.32%) применялась постоянная гемофильтрация, в III стадии – гемофильтрация у 10 пациентов (32.23%),



сочетания гемофильтрации и гемодиализа у 5 пациентов (16.13%), гемофильтрации и ЛПС-адсорбции у 3 пациентов (9.67 %).

На втором этапе исследования пациенты были разделены на две группы: I группа (стандартной терапии) и II группа (продленной гемофильтрации). Пациенты I группы в качестве терапии направленной на почечное повреждение получали стандартную, принятую в клинике терапию. Пациенты II группы помимо стандартной терапии получили продленную гемофильтрацию. Проведена оценка влияния ранней продленной гемофильтрации на течение почечной дисфункции и летальность.

В качестве критериев оценки почечной функции мы применяли уровень диуреза, концентрацию креатинина и мочевины. В процессе проведения интенсивной терапии в обеих исследуемых группах наблюдалось увеличение диуреза, отражающее улучшение почечной функции. Причем в группе продленной гемофильтрации диурез увеличивался более интенсивно в течение всего времени наблюдения, достигая достоверной разницы на 7-10 сутки терапии. В процессе терапии улучшение почечной перфузии и ренопротективные эффекты стандартной консервативной терапии и продленной гемофильтрации способствовали снижению концентрации креатинина в обеих группах пациентов, причем в группе продленной гемофильтрации в течение всего периода исследования наблюдались стабильно более низкие показатели. Достоверно более низкая концентрация креатинина во II группе зафиксирована на 3-5 сутки терапии.

Несмотря на явные отличия в динамике снижения концентрации мочевины, нами не получены достоверные отличия между группами, что еще раз подтверждает факт ненадежности мочевины как маркера тяжести острого почечного повреждения в условиях выраженного катаболизма.

Нами исследована динамика изменения двух маркеров кислотно-основного состояния, имеющих патологические изменения в условиях

метаболического ацидоза при почечном повреждении: рН крови и концентрация бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ). Самая распространенная причина острого метаболического ацидоза у пациентов с сепсисом и ОПП состоит в усиленном образовании в тканях организма лактата и нарушении экскреции водородных ионов и реабсорбции бикарбоната натрия канальцами почек. Поэтому степень сдвига рН и  $\text{HCO}_3$  в сторону ацидоза может быть критерием тяжести ОПП и наоборот, нормализация этих показателей – признаком восстановления почечной функции. В ходе интенсивной терапии уровень рН повышался в обеих группах, однако, в группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии метаболический ацидоз был купирован, тогда как в группе стандартной терапии ацидоз сохранялся вплоть до шестых суток от начала исследования.

Уровень  $\text{HCO}_3$  в группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии нормализовался, тогда, как в группе стандартной терапии нормализация уровня бикарбоната была достигнута только с седьмым суткам от начала исследования.

Для оценки влияния продленной гемофильтрации на течение тяжелого сепсиса и острого почечного повреждения нами проведена сравнительная оценка изменения тяжести состояния по шкале SOFA. Динамика снижения тяжести состояния более выражена в группе гемофильтрации, достоверная разница в баллах по шкале SOFA получена с шестых суток терапии и сохранялась до конца периода наблюдения. При оценке  $\Delta$ -SOFA – разницы между общим баллом на день наблюдения и общим баллом на входе в исследование достоверные различия в пользу группы гемофильтрации получены со вторых суток терапии.

В качестве одного из критериев эффективности проводимой ранней гемофильтрации нами принят критерий 28-суточной выживаемости, начиная с момента диагностики острого почечного повреждения. К 28 суткам терапии в I группе умерло 15 из 27 (55.56%) пациентов, во II группе 6 из 23 пациентов (26.10%),  $p=0.0470$ .

На практике довольно сложно показать влияние почечно-заместительной терапии на госпитальную выживаемость, особенно при тяжелом сепсисе и септическом шоке, поскольку сам факт потребности в диализе является одним из факторов риска летального исхода. В нашем исследовании в группе стандартной терапии госпитальная летальность составила 66.67% (умерло 18 из 27 пациентов), в группе продленной гемофильтрации – 52.17% (умерло 12 из 23 пациентов, что показывает повышение выживаемости пациентов в группе с ПГФ на 14.5%,  $p=0.4515$ ).

**ВЫВОДЫ**

1. Атрибутивная летальность при развитии острого почечного повреждения составляет 28.21%, а отношение шансов риска смерти – ОШ=3.20 (95% ДИ 1.78-20.30), причем прогноз зависит от стадии ОПП по AKIN. Шкала AKIN обладает высокой чувствительностью при диагностике I-II стадии и позволяет врачу быстро оценить тяжесть состояния и прогноз при сепсис-ассоциированном ОПП.
2. Факторами риска развития ОПП является возраст пациента >60 лет и развитие септического шока, особенно его продолжительность >1 суток. Факторами риска летального исхода у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при развитии почечного повреждения являются наличие злокачественного новообразования, ИБС, энцефалопатия, септический шок, ОДН, олигурия, продолжительность ОПП более 1 суток, тяжесть состояния по шкале APACHE-II >15 или по шкале SOFA >6 баллов, потребность в ИВЛ, потребность в применении петлевых диуретиков, выраженный положительный гидробаланс в процессе инфузионной терапии.
3. Раннее применение постоянной гемофильтрации обладает ренопротективным эффектом, что определяется достоверным увеличением уровня диуреза и снижением концентрации креатинина, а так же быстрой нормализацией показателей кислотно-щелочного состояния (pH и  $\text{HCO}_3$ ).
4. Применение ранней продленной гемофильтрации оказывает благоприятное влияние на клиническое течение сепсис-ассоциированного почечного повреждения, что подтверждается более выраженной динамикой снижения тяжести состояния по шкале SOFA и снижением уровня 28-суточной летальности на 29.46%,  $p=0.0470$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом необходимо учитывать следующие факторы: возраст пациента  $>60$  лет и развитие септического шока, особенно его продолжительность  $>1$  суток.
2. Для раннего выявления острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом целесообразно использовать шкалу AKIN.
3. Для оценки прогноза при развитии сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения необходимо учитывать следующие факторы риска смерти: злокачественное новообразование, ИБС, энцефалопатия, септический шок, ОДН, олигурия, продолжительность ОПП более 1 суток, тяжесть состояния по шкале APACHE-II  $>15$  или по шкале SOFA  $>6$  баллов, потребность в ИВЛ, потребность в применении петлевых диуретиков, выраженный положительный гидробаланс  $\geq 8000$  мл за 10 суток терапии.
4. Выявление у пациентов с тяжелым сепсисом неолигурической формы острого почечного повреждения соответствующей II-III стадии по шкале AKIN может явиться показанием для раннего проведения почечно-заместительной терапии в виде постоянной гемофильтрации, изолированно или в сочетании с родственными технологиями.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Назаров, А. В. Современные технологические подходы к стабилизации крови при экстракорпоральной детоксикации у больных с острыми отравлениями : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37, 14.00.20 / Назаров Андрей Владимирович; ГОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” .- Екатеринбург, 2005 .- 279 с.
2. Назаров А. В. Стабилизация крови цитратом натрия при проведении гемодиализа у больных с острыми отравлениями уксусной эссенцией, осложненными развитием острой почечной недостаточности. / А. В. Назаров, Н. В. Дружинин, В. Н. Зайковский. - с. 126-127 Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 52 научной конференции молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 13 мая 1997г. - Екатеринбург : Изд-во УГМА, 1997. - 240 с.
3. Назаров А.В. Стабилизация крови цитратом натрия при проведении гемосорбции у больных с острыми отравлениями : монография / А.В.Назаров, В.Г. Сенцов, В.М. Егоров .- Екатеринбург : Изд-во Урал. гос. ун-та, 2005 .- 122 с.
4. Применение заместительной почечной терапии без использования системной антикоагуляции у больных с высоким риском кровотечения после операций на сердце и сосудах / Н.Н. Самсонова, М.Б. Ярустовский, С.П. Новикова [и др.] // Нефрология и диализ .- 2004 .- № 2 .- С.181 – 188.
5. Рябов С.И. Нефрология / С.И. Рябов .- СПб. : СпецЛит, 2000 .- 672 с.
6. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия / Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов, Д.Н. Проценко [и др.] // Инфекции в хирургии .- 2004 .- № 2 .- С. 2 – 17.
7. Хорошилов С.Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях : диссертация ... д-ра мед. наук : 14.00.37 / Хорошилов Сергей Евгеньевич; ГУ "Научно-

исследовательский институт общей реаниматологии РАМН" .- М., 2008 .- 210 с.

8. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизированным полимиксином-В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Д.А. Попов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии .- 2009 .- № 6 .- С. 27 – 34.
9. Ярустовский М.Б. Гибридные технологии заместительной почечной терапии в лечении полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных / М.Б. Ярустовский, Е.И. Назарова // Анестезиология и реаниматология .- 2006 .- N 3 .- С. 67 – 70.
10. 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 [Электронный ресурс] / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 8 / 4 / R204](http://ccforum.com/content/8/4/R204) .- 24.03.2004.
11. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S.Uchino, J.A.Kellum, R.Bellomo [et al.] // JAMA .- 2005 .- Vol. 294 .- P. 813 – 818.
12. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome / E.A. Hoste, N.H. Lameire, R.C. Vanholder [et al.] // J Am Soc Nephrol .- 2003 .- Vol. 14 .- P. 1022 –1030.
13. Acute Renal Failure: Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study / H. Neveu, D. Kleinknecht, F. Brivet [et al.] // Nephrol Dial Transplant .- 1996 .- Vol. 11 .- P. 293 – 299.
14. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit / S. Finfer, R. Bellomo, N. Boyce [et al.] // N Engl J Med .- 2004 .- Vol. 350 .- P. 2247 – 2256.

15. Adding a dialysis dose to continuous haemofiltration increases survival in patients with acute renal failure / P. Saudan, M. Niederberger, S. De Seigneux [et al.] // *Kidney Int* .- 2006 .- Vol. 70(9) .- P. 1312 – 1317.
16. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.] // *Ann Intern Med* .- 1999 .- Vol. 130(6) .- P. 461 – 470.
17. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group / R.L. Allgren, T.C. Marbury, S.N. Rahman [et al.] // *N Engl J Med* .- 1997 .- Vol. 336 .- P. 828 – 834.
18. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? / H.M. Oudemans-van Straaten, J.P.J. Wester, A.C. de Pont [et al.] // *Intensive Care Med* .- 2006 .- Vol. 32(2) .- P. 188 – 202.
19. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner [et al.] // *Crit Care Med* .- 1985 .- Vol. 13 .- P. 818 – 829.
20. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure [Электронный ресурс] / D. Payen, A.C. de Pont, Y. Sakr [et al.] .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 12 / 3 / R74](http://ccforum.com/content/12/3/R74) .- 04.06.2008.
21. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a “closed” ICU system / L. Cole, R. Bellomo, W. Silvester [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med* .- 2000 .- Vol. 162 .- P. 191 – 196.
22. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure / R.L. Mehta, B. Mc Donald, F.B. Gabbai [et al.] // *Kidney Int* .- 2001 .- Vol. 60(3) .- P. 1154 – 1163.
23. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF / J.J. Augustine, D. Sandy, T.H. Seifert [et al.] // *Am J Kidney Dis* .- 2004 .- Vol. 44(6) .- P. 1000 – 1007.
24. Armitage P. *Statistical Methods in Medical Research* (3rd ed.) / P. Armitage,



- G. Berry .- London : Blackwell, 1994 .- 131 p.
25. Bagshaw S.M. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation [Электронный ресурс] / S.M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 12 / 2 / R47](http://ccforum.com/content/12/2/R47) .- 10.04.2008.
  26. Baldwin I. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life / I. Baldwin, R. Bellomo, W. Koch // *Intensive Care Med* .- 2004 .- Vol. 30(11) .- P. 2074 – 2079.
  27. Baue A.E. Multiple organ failure / A.E. Baue, E. Faist, D.E. Fry .- New- York. : Springer, 2000 .- 712 p.
  28. Beneficial Impact of Fenoldopam in Critically Ill Patients With or at Risk for Acute Renal Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / G. Landoni, G. Biondi-Zoccai, J. Tumlin [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases* .- 2007 .- Vol. 49(1) .- P. 56 – 68.
  29. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis / P.J. Hilton, J. Taylor, L.G. Forni [et al.] // *Q J Med* .- 1998 .- Vol. 91(4) .- P. 279 – 283.
  30. Bonegio R. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure / R. Bonegio, W. Lieberthal // *Curr Opin Nephrol Hypertens* .- 2002 .- Vol. 11 .- P. 301 – 308.
  31. Bone R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C.L. Sprung // *Chest* .- 1992 .- Vol. 101(6) .- P. 1644 – 1655.
  32. Bonventre J. V. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? / J. V. Bonventre, A. Zuk // *Kidney International* .- 2004 .- Vol. 66 .- P. 480 – 485.
  33. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure: Continuous haemofiltration versus intermittent haemodialysis / C. Ronco, R. Bellomo, A. Brendolan [et al.] // *J Nephrol* .- 1999 .- Vol. 12(3) .- P. 173 – 178.
  34. Brezis M. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease / M.

- Brezis, S. Rosen // *N Engl J Med* .- 1995 .- Vol. 332 .- P. 647 – 655.
35. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron* .- 1976 .- Vol. 16 .- P. 31 – 41.
36. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H.P. Wiedemann, A.P. Wheeler, G.R. Bernard [et al.] // *N Engl J Med* .- 2006 .- Vol. 354 .- P. 2564 – 2575.
37. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients  
Cochrane Database of Systematic Reviews [Электронный ресурс] / I. Roberts, P. Alderson F. Bunn [et al.] .- Режим доступа : [http : // onlinelibrary.wiley.com / o / Cochrane / clsysrev / articles / rel0002 / CD000567 / pdf\\_fs.html](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/CD000567) .- 18.10.2004.
38. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. / P. Alderson , G. Schierhout , I. Roberts [et al.] .- Режим доступа : [http : // onlinelibrary.wiley.com / o / Cochrane / clsysrev / articles / rel0001 / CD000567 / pdf\\_fs.html](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/CD000567) .- 24.04.2000.
39. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure / D.E. Uehlinger, S.M. Jakob, P. Ferrari [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* .- 2005 .- Vol. 20(8) .- P. 1630 – 1637.
40. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluid; use in critically ill patients / A.N. Thomas, J.M. Guy, R. Kishen [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* .- 1997 .- Vol. 12(6) .- P. 1212 – 1217.
41. Continuous veno-venous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial / C. Vinsonneau, C. Camus, A. Combes [et al.] // *Lancet* .- 2006 .- Vol. 368(9533) .- P. 379 – 385.
42. Continuous veno-venous haemofiltration without anticoagulation / S. Uchino, N. Fealy, I. Baldwin [et al.] // *ASAIO J* .- 2004 .- Vol. 50(1) .- P. 76 – 80.

43. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis / J.A. Kellum, D.C. Angus, J.P. Johnson [et al.] // *Intensive Care Med* .- 2002 .- Vol. 28(1) .- P. 29 – 37.
44. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis / S. M. Bagshaw, R. Berthiaume, A. Delaney [et al.] // *Crit Care Med* .- 2008 .- Vol. 36 .- P. 610 – 617.
45. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Study [Электронный ресурс] // N. Srisawat, L. Lawsin, S. Uchino [et al.] .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 14 / 2 / R46](http://ccforum.com/content/14/2/R46) .- 26.03.2010.
46. Davenport A. Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy / A. Davenport // *Hemodialysis Int* .- 2004 .- Vol. 8(3) .- P. 295 – 303.
47. Davenport A. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure / A. Davenport, E.J. Will, A.M. Davidson // *Crit Care Med* .- 1993 .- Vol. 21(3) .- P. 328 – 338.
48. Doolan P.D. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine / P.D. Doolan, E.L. Alpen, G.B. Theil // *Am J Med* .- 1962 .- Vol. 32 .- P. 65 – 72.
49. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter / M. Brenner, G.L. Schaer, D.L. Mallory [et al.] // *Chest* .- 1990 .- Vol. 98 .- P. 170 – 179.
50. De Vriese A.S. Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients / A.S. De Vriese // *J Am Soc Nephrol* .- 1999 .- Vol. 10 .- P. 846 – 853.
51. De Vriese A. S. Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in Sepsis / A. S. De Vriese // *Am Soc Nephrol* .- 2003 .- Vol. 14 .- P. 792 – 805.

52. De Waele J.J. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis [Электронный ресурс] / J.J. De Waele, E.A. Hoste, M.L. Malbrain .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 10 / 2 / R51](http://ccforum.com/content/10/2/R51) .- 27.03.2006.
53. De Waele J.J. Rational intraabdominal pressure monitoring: how to do it? / J.J. De Waele, I. De laet, M.L. Malbrain // *Acta Clin Belg Suppl* .- 2007 .- Vol. (1) .- P. 16 – 25.
54. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // *N Engl J Med* .- 2001 .- Vol. 345 .- P. 1368 – 1377.
55. Early haemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure / M.M. Elahi, M.Y. Lim, R.N. Joseph [et al.] // *European J Cardio-thorac Surg* .- 2004 .- Vol. 26(5) .- P. 1027 – 1031.
56. Effect of biocompatibility of haemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis / B.L. Jaber, J. Lau, C.H. Schmid [et al.] // *Clin Nephrol* .- 2002 .- Vol. 57(4) .- P. 274 – 282.
57. Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intra-abdominal hypertension / M.C. Chang, P.R. Miller, R.J. D'Agostino [et al.] // *J Trauma* .- 1998 .- Vol. 44 .- P. 440 – 445.
58. Effects of bicarbonate and lactate buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients / M. Barenbrock, M. Hausberg, F. Matzkies [et al.] // *Kidney Int* .- 2000 .- Vol. 58(4) .- P. 1751 – 1757.
59. Effects of continuous haemofiltration VS intermittent haemodialysis on haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective randomized clinical trial / S. John, D. Griesbach, M. Baumgärtel [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* .- 2001 .- Vol. 16(2) .- P. 320 – 327.
60. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial / C. Ronco, R. Bellomo, P. Homel [et al.] // *Lancet* .- 2000 .- Vol. 356(9223) .- P. 26 – 30.

61. Effects of early high volume continuous veno-venous haemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial / C.S. Bouman, H.M. Oudemans-van Straaten, J.G. Tijssen [et al.] // *Crit Care Med* .- 2002 .- Vol. 30(10) .- P. 2205 – 2211.
62. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study / F. Schortgen, J.C. Lacherade, F. Bruneel [et al.] // *Lancet* .- 2001 .- Vol. 357 .- P. 911 – 916.
63. Effects of lactate-buffered and lactate free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction / A.G. McLean, A. Davenport, D. Cox [et al.] // *Kidney Int* .- 2000 .- Vol. 58(4) .- P. 1765 – 1772.
64. Eisenberg R.L. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration / R.L. Eisenberg, W.O. Bank, M.W. Hedgock // *Am J Roentgenol* .- 1981 .- Vol. 136 .- P. 859 – 861.
65. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care / K.G. Kreymann, M.M. Berger, N.E.P. Deutz [et al.] // *Spies Clinical Nutrition* .- 2006 .- Vol. 25 .- P. 210 – 223.
66. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial / P.H.J. van der Voort, E.C. Boerma, M. Koopmans [et al.] // *Crit Care Med* .- 2009 .- Vol. 37 .- P. 533 – 538.
67. Gettings L.G. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous therapy is applied early vs. late / L.G. Gettings, H.N. Reynolds, T. Scalea // *Intensive Care Med* .- 1999 .- Vol. 25(8) .- P. 805 – 813.
68. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Pauwels, A.S. Buist, P.M. Calverley, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med* .- 2001 .- Vol. 163(5) .- P. 1256 – 1276.
69. Goldfarb S. Proinflammatory cytokines and haemofiltration membranes / S. Goldfarb, T. Golper // *J Am Soc Nephrol* .- 1994 .- Vol. 5(2) .- P. 228 – 232.

70. Goodman J.W. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning / J.W. Goodman, D.S. Goldfarb // *Seminars in Dialysis* .- 2006 .- Vol. 19(5) .- P. 402 – 407.
71. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / S.A. McClave, R.G. Martindale, W. Vincent [et al.] // *JPEN* .- 2009 .- Vol. 33 .- P. 277 – 316.
72. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature / I.P. Ympa, Y. Sakr, K. Reinhart [et al.] // *Am J Med* .- 2005 .- Vol. 118 .- P. 827 – 832.
73. Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial / M. Haase, R. Bellomo, I. Baldwin [et al.] // *AJKD* .- 2007 .- Vol. 50 (2) .- P. 296 – 304.
74. Haemofiltration Study : IVOIRE (hIgh VOlume in Intensive Care) [Электронный ресурс] .- Режим доступа : [http : // clinicaltrials.gov / ct2 / show / NCT00241228](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00241228) .- 17.10.2005.
75. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / J. Hirsh, T.E. Warkentin, S.G. Shaughnessy [et al.] // *Chest* .- 2001 .- Vol. 119 (1) .- P. 64 – 94.
76. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis / F.M. Brunkhorst, C. Engel, F. Bloos [et al.] // *N Engl J Med* .- 2008 .- Vol. 358 (2) .- P. 125 – 139.
77. Intensive insulin therapy in the critically ill patient / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers [et al.] // *N Engl J Med* .- 2001 .- Vol. 345 .- P. 1359 – 1367.
78. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury /

- P.M. Palevsky, J.H. Zhang, T.Z. O'Connor [et al.] // *N Engl J Med* .- 2008 .- Vol. 359 .- P. 7 – 20.
79. Interpreting the mechanism of continuous renal replacement therapy in sepsis. The peak concentration hypothesis / C. Ronco, C. Tetta, F. Mariano [et al.] // *Artif. Organs* .- 2003 .- Vol. 27 .- P. 792 – 801.
80. Intra-abdominal hypertension after life threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome / R.R. Ivatury, J.M. Porter, R.J. Simon [et al.] // *J Trauma* .- 1998 .- Vol. 44 .- P. 1016 – 1021.
81. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine / D. D. Giantomasso, H. Morimatsu, C.N. May [et al.] // *Crit Care Med* .- 2003 .- Vol. 31 .- P. 2509 – 2513.
82. Kellum J.A. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis / J.A. Kellum, M. Decker / *Crit Care Med* .- 2001 .- Vol. 29(8) .- P. 1526 – 1531.
83. Kierdorf H.P. Lactate- or bicarbonate- buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies / H.P. Kierdorf, C. Leue, S. Arns // *Kidney Int* .- 1999 .- Vol. 56 (72) .- P. 32 – 36.
84. Kwok M.H. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure M.H. Kwok, D.J. Sheridan // *BMJ* .- 2006 .- Vol. 333 .- P. 75 – 65.
85. Levy E.M. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis / E.M. Levy, C.M. Viscoli, R.I. Horwitz // *JAMA* .- 1996 .- Vol. 275 .- P. 1489 – 1494.
86. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis / M.B. Yarousovsky, B. Gelfand, Z. Popok [et al.] // *Crit care* .- 2008 .- 12 (2) .- P. 178.
87. Luyckx V.A. Dose of dialysis in acute renal failure / V.A. Luyckx, J.V. Bonventre // *Sem Dialy* .- 2004 .- Vol. 17(1) .- P. 30 – 36.

88. Marshall M. Current status of dosing and quantification of acute renal replacement therapy. Part 2: Dosing paradigms and clinical implementation. / M. Marshall // *Nephrology* .- 2006 .- Vol. 11(3) .- P. 181 – 191.
89. Martin S.J. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: A review of the literature / S.J. Martin, L.H. Danziger // *Crit Care Med* .- 1994 .- Vol. 22 .- P. 1323 – 1329.
90. Mehta R. L. Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change? / R.L. Mehta, G.M. Chertow // *J Am Soc Nephrol* .- 2003 .- Vol. 14 .- P. 2178 – 2187.
91. Mehta R.L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [Электронный ресурс] / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shah .- Режим доступа : [http // ccforum.com / content / 11 / 2 / R31](http://ccforum.com/content/11/2/R31) .- 01.03.2007.
92. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death / J.O. Friedrich , N. Adhikari , M.S. Herridge [et al.] // *Ann Intern Med* .- 2005 .- Vol. 142 .- P. 510 – 524.
93. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassnigg, D. Schmidlin, M. Mouhieddine [et al.] // *J Am Soc Nephrol* .- 2004 .- Vol. 15 .- P. 1597 – 1605.
94. Molitoris B.A. Transitioning to Therapy in Ischemic Acute Renal Failure / B.A. Molitoris // *J Am Soc Nephrol* .- 2003 .- Vol. 14 .- P. 265 – 267.
95. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access / A. Besarab, D. Brouwer, T.E. Bunchman [et al.] // *Am J Kidney Dis* .- 2006 .- Vol. 48(1) .- P. 1 – 322.
96. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis / H.M. Oudemans-van Straaten, R.J. Bosman, J.I. van der Spoel [et al.] // *Intensive Care Med* .- 1999 .- Vol.



- 25(8) .- P. 814 – 821.
97. Potential Interventions in Sepsis-Related Acute Kidney Injury / C. Ronco, J. A. Kellum, R. Bellomo [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol .- 2008 .- Vol. 3 .- P. 531 – 544.
  98. PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction: A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction / A.J. Taylor, D. Hotchkiss, R.W. Morse [et al.] // Chest .- 1998 .- Vol. 114 .- P. 1570 – 1574.
  99. Prospective evaluation of short-term, high volume isovolemic haemofiltration on the haemodynamic course and outcome inpatients with intractable circulatory failure resulting from septic shock / P.M. Honore, J. Jamez, M. Wauthier [et al.] // Crit Care Med .- 2000 .- Vol. 28(11) .- P. 3581 – 3587.
  100. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure / S. Morgera, M. Haase, T. Kuss [et al.] // Crit Care Med .- 2006 .- Vol. 34 .- P. 2099 – 2104.
  101. Ravikant T. Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs / T. Ravikant, T.E. Lucas // J Surg Res .- 1977 .- Vol. 22 .- P. 294 – 298.
  102. “Renal dose” dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery / M. Argalious, P. Motta, F. Khandwala [et al.] // Crit Care Med .- 2005 .- Vol. 33 .- P. 1327 – 1332.
  103. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury [Электронный ресурс] / N. Boussekey, R. Darmon, J. Langlois [et al.] .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 14 / 2 / R40](http://ccforum.com/content/14/2/R40) .- 18.13.2010.
  104. Ricci Z. Dose of dialysis in acute renal failure / Z. Ricci, R. Bellomo, C. Ronco // Clin J Am Soc Nephrol .- 2006 .- Vol. 1(3) .- P. 380 – 388.
  105. Schiff H. Daily haemodialysis and the outcomes of acute renal failure / H. Schiff, S.M. Lang, R. Fischer // N Engl J Med .- 2002 .- Vol. 346(5) .- P. 305 – 310.

106. Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin) / H. Shoji // Therapeutic Aphaeresis and Dialysis .- 2007 .- Vol. 1 .- P. 108 – 114.
107. Silvester W. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia / W. Silvester, R. Bellomo, L. Cole. // Crit Care Med .- 2001 .- Vol. 29(10) .- P. 1910 – 1915.
108. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials [Электронный ресурс] / M. Jacob, D. Chappell, P. Conzen [et al.] .- Режим доступа : [http : // ccforum.com / content / 12 / 2 / R34](http://ccforum.com/content/12/2/R34) .- 04.03.2008.
109. Solute clearances during continuous venovenous haemofiltration at various ultrafiltration flow rates using Multiflow-100 and HF1000 filters / S. Troyanov, J. Cardinal, D. Geadah [et al.] // Nephrol Dial Transplant .- 2003 .- Vol. 18(5) .- P. 961 – 966.
110. Subramanian S. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta analysis / S. Subramanian, R. Venkataraman, J.A. Kellum // Kidney Int .- 2002 .- Vol. 62(5) .- P. 1819 – 1823.
111. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Crit Care Med .- 2008 .- Vol. 36 .- P. 296 – 327.
112. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy / M.R. Marshall, T. Ma, D. Galler [et al.] // Nephrol Dial Transplant .- 2004 .- Vol. 19(4) .- P. 877 – 884.
113. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham // Am J Respir Crit Care Med .- 1994 .- Vol. 149 .- P. 818 – 824.
114. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: Assessment using

- Bayesian evidence synthesis techniques / S. Sampath, J.L. Moran, P.L. Graham [et al.] // *Crit Care Med* .- 2007 .- Vol. 35 .- P. 2516–2524.
115. The pathogenesis of septic acute renal failure / L. Wan, R. Bellomo, D. D.Giantomassoa [et al.] // *Current Opinion in Critical Care* .- 2003 .- Vol. 9 .- P. 496 – 502.
116. The provision and practice of renal replacement therapy on adult intensive care units in the United Kingdom / S.E. Wright, A. Bodenham, A.I. Short [et al.] // *Anaesthesia* .- 2003 .- Vol. 58(11) .- P. 1063 – 1069.
117. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med* .- 1996 .- Vol. 22 .- P. 707–710.
118. The use of the activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients / J.J. De Waele, S. Van Cauwenberghe, E. Hoste [et al.] // *Intensive Care Med* .- 2003 .- Vol. 29(2) .- P. 325 – 328.
119. Tight Blood Glucose Control Is Renoprotective in Critically Ill Patients / M. Schetz, I. Vanhorebeek, P.J. Wouters // *J Am Soc Nephrol* .- 2008 .- Vol. 19 .- P. 571 – 578.
120. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury / K.D. Liu, J. Himmelfarb, E. Paganini [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol* .- 2006 .- Vol. 1(5) .- P. 915 – 919.
121. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery / U. Demirkilic, E. Kuralay, M. Yenicesu [et al.] // *J Cardiac Surg* .- 2004 .- Vol. 19(1) .- P. 17 – 20.
122. Tonelli M. Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery / M. Tonelli, B. Manns, D. Feller-Kopman // *Am J Kid Dis* .- 2002 .- Vol. 40(5) .- P. 875 – 885.
123. Uchino S. A multinational multicentre study of current practice of CRRT / S. Uchino, R. Bellomo // *Intensive Care Medicine* .- 2006 .- Vol. 32 (1) .- P. 10.

124. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M.R. Costanzo, M.E. Guglin, M.T. Saltzberg [et al.] // *J Am Coll Cardiol* .- 2007 .- Vol. 49(6) .- P. 675 – 683.
125. Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in critically ill patients / G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers // *N Engl J Med* .- 2001 .- Vol. 345 .- P. 1359 – 1367.
126. Wiener R.S. Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults: A Meta-analysis / R.S. Wiener, D.C. Wiener, R.J. Larson // *JAMA* .- 2008 .- Vol. 300(8) .- P. 933 – 944.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГД – гемодиализ

ДИ – доверительный интервал

КФ – клубочковая фильтрация

ЛПС-адсорбция – технология, основанная на адсорбции липополисахаридов

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПГФ – продленная гемофильтрация

ПЗТ – почечно-заместительная терапия

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ИАД – интраабдоминальное давление

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ADQI – от англ. Acute Dialysis Quality Initiative (группа по изучению проблем гемодиализа)

AKIN – от англ. Acute Kidney Injury Network (группа по изучению острых почечных повреждений)

APACHE II – от англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений)

AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)

ESRD – от англ. End-stage renal disease (терминальная стадия почечной недостаточности)

MDRD – от англ. Modification of Diet in Renal Disease (модификация диеты при нефропатиях)

ROC-анализ – от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ диагностической эффективности метода на основе построения ROC кривой)

ROC-кривая – от англ. Receiver Operating Characteristic curve (кривая зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров)

RIFLE – от англ. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease (стадии острого почечного повреждения: риск, повреждение, недостаточность, потеря почечной функции, терминальная почечная недостаточность)

SOFA – от англ. Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / динамическая оценка органной недостаточности)