

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Российский научный центр хирургии  
им. академика Б.В. Петровского**

---

*На правах рукописи*

**Минболатова Наталья Михайловна**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В МОЧЕ  
НЕЙТРОФИЛЬНОГО ЖЕЛАТИНАЗА - АССОЦИИРОВАННОГО  
ЛИПОКАЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ  
ПОВРЕЖДЕНИЕМ.**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

профессор, доктор медицинских наук

А.А. Ерёменко

Научный консультант:

профессор, доктор медицинских наук

М. М. Каабак

Москва 2015

# Оглавление

## ВВЕДЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
ЗАДАЧИ.....	7
НАУЧНАЯ НОВИЗНА.....	7
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.....	8
АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ.....	9
ПУБЛИКАЦИИ.....	9

## ГЛАВА I. Обзор научной литературы, составившей теоретическую базу проводимого исследования

1.1 Использование u-NGAL при остром повреждение почек. Патофизиология острого повреждения почек.....	10
1.2 Причины возникновения ренальной недостаточности.....	12
1.3 Современные подходы к диагностике острого повреждения почек.....	15
1.4 Острое повреждение почки при трансплантации почки.....	19
1.5 Острое повреждение почек у кардиохирургических больных.....	22
1.6 Полиорганная недостаточность у кардиохирургических больных. Роль ОПП.....	27

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

2.1. Характеристика больных .....	34
2.2 Методы исследования.....	40

## **Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК**

3.1 Диагностическая и прогностическая значимость определения-NGAL у больных после аллотрансплантации почки.....	46
3.2 Обсуждение полученных результатов.....	53

## **Глава IV.**

4.1 Острое повреждение почек у больных с синдромом полиорганной недостаточности в раннем периоде после кардиохирургических операций.....	56
4.2 Обсуждение полученных результатов.....	63
4.3 Влияние времени начала заместительной почечной терапии на результаты лечения СПОН у кардиохирургических больных.....	66
4.4 Обсуждение полученных результатов.....	69
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>70</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>71</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>72</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ЗПТ- заместительная-почечная терапия
- ИВЛ- искусственная вентиляция легких
- ИК- искусственное кровообращение
- ИМ- ишемия миокарда
- Критерий RIFLE - *risk, injury, failure, loss*.
- Критерий AKI-acute kidney injury
- НПВС- нестероидные противовоспалительные средства
- ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОПП -острое почечное повреждение
- ОНК- острый некроз канальцев
- СПОН- синдром полиорганной недостаточности
- ССВО -синдром системной воспалительной реакции
- Шкала APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- NGAL-нейтрофильный желатин-ассоциированный липокалин
- iL-18 -интерлейкин-18
- KIM-18- молекула почечного повреждения

## Введение

**Актуальность исследования** определяется тем, что острое почечное повреждение (*далее* ОПП) относится к числу наиболее распространенных проблем, встречающихся у пациентов отделений интенсивной терапии. Согласно данным научной литературы, это довольно частое осложнение, так как связано оно с тяжелой заболеваемостью и высокой частотой смертельных исходов. Смертность среди пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (*далее* – ОРИТ) с послеоперационным ОПП, нуждающихся в экстренной заместительной почечной терапии, варьирует от 40% до 60% [135]. Выжившие пациенты имеют более высокий риск последующего развития ХБП [31].

Исследование, проведенное в Шотландии, показало, что частота заболеваемости ОПП составляет 2147 человек на миллион населения в год [17], а согласно данным, полученным в Северной Калифорнии, число случаев ОПП, при котором требуется проведение диализа и пересадки почки, составляет 3841 на один миллион населения в год [76]. К сожалению, точных данных о частоте заболеваемости ОПП в России не имеется.

Частота возникновения ОПП после кардиохирургических операций составляет от 3,5% до 32%, а необходимость в проведении заместительной почечной терапии возникает у 0,3 - 1% прооперированных больных [7,18].

Несмотря на имеющиеся значительные успехи в интенсивной терапии данного заболевания, летальность, связанная с ОПП, по-прежнему остается высокой и составляет около 50%. Это обуславливает необходимость поиска новых маркеров ОПП с целью определения показаний к заместительной почечной терапии на ранних стадиях развития полиорганной дисфункции [90].

Необходимо заметить, что, к сожалению, до сих пор отсутствуют полномасштабные исследования, посвященные ранней диагностике ОПП.

Клинической моделью острого повреждения почек в результате ишемического и реперфузионного повреждения является трансплантация почки от донора с констатированной смертью мозга.

Выраженные ишемические повреждения органов могут развиваться у донора в результате шока, анемии, гипоксемии, использования вазопрессоров и других факторов. После изъятия почки производится ее консервация, длительность которой может варьировать в широких пределах от 7 до 14 часов. Реперфузионные повреждения почечного трансплантата происходят после пуска кровотока. В настоящее время общепринятых универсальных критериев оценки результата воздействия перечисленных повреждающих факторов на почечную функцию не существует. Однако ранняя диагностика и прогнозирование функционального состояния трансплантата в значительной степени могла бы способствовать улучшению результатов лечения больных.

В современной клинической практике «золотым стандартом» в диагностике ОПП является оценка динамики креатинина крови [131]. К сожалению, этот показатель не информативен в первые часы развития ОПП и его повышение зависит от многих факторов. Известно, что после пересадки почки от донора с констатированной смертью мозга креатинин крови имеет высокие значения в первые несколько суток послеоперационного периода, что обусловлено тяжестью дооперационного состояния больных и не позволяет выделить пациентов с тяжелыми ишемическими повреждениями трансплантата, которым требуется проведение ЗПТ в раннем посттрансплантационном периоде.

Следует отметить, что в настоящее время осуществляются попытки изучения новых биомаркеров ОПП, таких, например, как молекула почечного повреждения (Kim-1), цистатин – С и др. Особое место среди

выявленных маркеров занимает нейтрофильный желатин-ассоциированный липокалин (*далее* –u- NGAL).

**Цель исследования.** Цель проводимого исследования связана с оценкой клинической значимости определения желатин-ассоциированного липокалина (u- NGAL) в моче при остром почечном повреждении у больных после аллотрансплантации почки и у пациентов с синдромом полиорганной дисфункции после кардиохирургических операций.

**Задачи исследования.** В соответствии с обозначенной целью исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить частоту ишемического острого повреждения почек у больных после аллотрансплантации почки от живого родственного донора и от донора с установленной смертью мозга и определить диагностическую ценность u-NGAL и других лабораторных показателей почечной функции для выявления пациентов с быстрым и отсроченным восстановлением функции трансплантата.

2. Определить частоту и клиническую значимость ОПП в структуре синдрома полиорганной дисфункции у кардиохирургических больных и оценить диагностические и прогностические возможности маркера u-NGAL у данной категории пациентов.

3. Выявить критерии ранней диагностики ОПП у кардиохирургических пациентов и оценить влияние раннего начала продленной вено-венозной ультрагемофильтрации на исходы лечения.

**Научная новизна.** Данная работа является проспективным современным научным исследованием, которое посвящено оценке диагностической и прогностической значимости нового биомаркера– u-NGAL для раннего распознавания острого почечного повреждения у больных после аллотрансплантации почки и после кардиохирургических вмешательств.

Проведенные исследования показали, что у больных с пересадкой почки от донора с установленной смертью мозга динамика u-NGAL, в

отличие от общепринятых биохимических показателей, уже в первые сутки после операции позволяет определить пациентов, которые нуждаются в проведении заместительной почечной терапии на ранних сроках посттрансплантационного периода. У пациентов, которым выполняют пересадку почки от живого родственного донора, в связи с отсутствием ишемических и реперфузионных повреждений и небольшим сроком консервации, значения u-NGAL, как правило, не выходят за пределы нормы. Незначительное повышение u-NGAL после трансплантации почки и быстрая его нормализация свидетельствуют об отсутствии значимых ишемических повреждений и благоприятном прогнозе, что подтверждается отсутствием необходимости в проведении заместительной почечной терапии в посттрансплантационном периоде.

Прогрессирующее нарушение почечной функции при СПОН у кардиохирургических больных является признаком неблагоприятного прогноза. Показатели u-NGAL при ОПП у кардиохирургических пациентов с летальным исходом имеют крайне высокие значения уже в первые сутки послеоперационного периода и имеют тенденцию к прогрессирующему увеличению.

Раннее начало вено-венозной УГДФ (на стадии повреждения по шкале RIFLE) позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с СПОН, уменьшить вероятность стойкой утраты почечной функции и снизить госпитальную летальность.

**Теоретическая значимость.** Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в том, что собранный теоретический материал и результаты его осмысления и практического применения дополняют и значительно расширяют имеющиеся научные представления об использовании биомаркеров.

**Практическая ценность.** Практическая ценность проведенного исследования заключается в том, что биомаркер u-NGAL, определяемый в



динамике, является высокоинформативным показателем, позволяющим диагностировать у пациентов ОРИТ острое почечное повреждение на ранних стадиях. Наряду с другими биохимическими и клиническими данными, и оценочными шкалами, его необходимо включать в комплексные протоколы диагностики ОПП, оценки эффективности ее лечения и прогнозирования исходов интенсивной терапии.

**Реализация результатов работы.** Результаты проведенных исследований внедрены в практику лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и в отделении трансплантации почки РНЦХ имени академика Б.В. Петровского.

**Апробация работы.** Основные результаты проводимого научного исследования были освещены в сообщениях на восьмой и девятой международных конференциях "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии" (Москва 31 мая-1 июня 2012 года; 22-23 мая 2014 года).

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных печатных работ, в том числе - 3 в ведущих рецензируемых научных медицинских журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационное исследование имеет структуру, компонентами которой являются введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, включающий 15 отечественных и 126 иностранных источников.

В тексте диссертации имеется иллюстративный материал:  
6 рисунков, 14 таблиц.

Общий объем работы составляет 88 страниц.

## **Глава 1. Обзор научной литературы, составившей теоретическую базу проводимого исследования**

### **1.1. Использование u-NGAL при остром повреждении почек.**

#### **Патофизиология острого повреждения почек**

Острое повреждение почек (*далее – ОПП*) характеризуется внезапным снижением гломерулярной и клубочковой фильтрации, которая приводит к накоплению азотистых продуктов обмена и к неспособности поддерживать жидкостный и электролитный гомеостаз[123].

Острое повреждение почек обусловлено ишемическими, токсическими, обструктивными повреждениями почечных канальцев, а также их воспалением и отеком или первичным снижением фильтрационной способности гломерул. Если функция почек не нарушена, но клиренс электролитов и других веществ ограничен факторами, компрометирующими почечную функцию, такое повреждение называют преренальной азотемией.

ОПП может быть результатом снижения перфузии почек, однако это снижение может быть не столь выраженным, чтобы вызвать повреждение клеток.

Постренальная азотемия, вызванная почечной дисфункцией, связана с обструкцией мочевого отводящего тракта.

Преренальная азотемия и ренальные повреждения, вследствие ишемии и токсических повреждений, являются основной причиной ОПП [90,95].

Преренальная азотемия развивается в результате снижения почечного кровотока без повреждения почечных клеток и представляет обратимый процесс в тех случаях, когда удается устранить причину данного нарушения. Она может быть следствием сниженного кровотока, как, например, при рвоте, дегидратации, кровотечениях при застойной сердечной недостаточности или циррозе.

Более того, использование медикаментозных средств, влияющих на ауторегуляторные способности почек, может привести к преренальной азотемии.

Использование НПВС и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводит к преренальной азотемии[90].

При преренальной азотемии в результате снижения почечного кровотока активируется ангиотензин-альдостероновая система. Повышенный уровень ангиотензина-2 и стимуляция адренергической системы способствуют увеличению проксимальной реабсорбции натрия, в то время как в дистальных канальцах увеличивается продукция альдостерона. Вследствие этого наблюдается снижение концентрации натрия в моче до 20 ммоль/л [26].

Известно, что преренальная азотемия является причиной ОПП и, приблизительно, встречается в 70% случаев в амбулаторной практике [79] и около 40% в стационаре[111].

Следовательно, преренальные причины во всех случаях должны быть исключены в клинике ОПП.

Постренальная ОПП возникает, когда у пациентов имеется одна почка или обструкция почечного кровотока, в результате внутриканальцевое давление увеличивается, в связи с чем происходит снижение фильтрационного давления в гломерулах.

Обструкция почечного тракта является редкой причиной ОПП и чаще возникает в амбулаторной практике, нежели в условиях ОРИТ.

Некоторые исследователи указывают на то, что постренальная ОПП составляет от 3% до 25% от всех случаев [22, 54, 97].

## **1.2 Причины возникновения ренальной недостаточности**

Внепочечные причины включают в себя аденому предстательной железы, злокачественные опухоли тазовых органов и ретроперитонеальные процессы.

Внутрипочечные причины - это отложение камней в почках, что наблюдается при отравлениях этиленгликолем или мочевого нефропатией, обусловленных накоплением мочевого кислоты или синдромом лизиса опухоли, образованием кист и канальцевой обструкции. А также может наблюдаться при различных системных заболеваниях, например, при миеломной болезни.

Диагноз постренальных форм ОПП ставится при УЗИ почек и измерении остаточного объема мочи в мочевом пузыре. Если этот объем превышает 50 мл, то это уже – патология.

При постренальной недостаточности очень важно быстро устранить причину, поскольку тяжесть обратно пропорциональна ее обструкции[124].

Внутрипочечные причины ОПП можно классифицировать согласно анатомической локализации повреждения: гломерулы, канальцы, сосуды, интерстициальная ткань.

Подозрение на гломерулонефрит или васкулит обычно возникает у больных с почечной недостаточностью, у которых наблюдается повышение содержания эритроцитов или эритроцитарных цилиндров в осадке мочи. Острый интерстициальный нефрит обычно проявляется пиурией и наличием большого количества лейкоцитов в осадки мочи. Иногда у этих больных может наблюдаться гематурия.

В большинстве случаев ОПП обусловлено интерстициальным нефритом, а также использованием лекарственных средств таких, как антибиотики или НПВС.

Восстановление функции почек наступает после отмены этих препаратов при назначении кортикостероидных гормонов в дозе 60-80 мг преднизолона в течение 10 дней.

Канальцевые повреждения наиболее часто имеют ишемическую или токсическую природу, и они проявляются в виде острого некроза канальцев. Это наиболее распространённое повреждение почек,

встречающееся в лечебных учреждениях и в особенности в отделениях интенсивной терапии[25, 97, 129].

При ишемическом ОПП наблюдается повреждение как канальцев, так и сосудистой системы почек, в результате чего в почечных канальцах активируется цистениновая протеаза, что приводит к некрозу и апоптозу, в связи с чем нарушается функция  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  насоса, транспорт электролитов и увеличивается доставка натрия хлорида в дистальные отделы мочевого тракта.

Увеличение  $\text{NaCl}$  в macula densa активирует тубулогломерулярную петлю и приводит к дальнейшему снижению уровня клубочковой фильтрации.

Ишемия почки вызывает повышение образования оксида азота, в результате чего происходит повреждение эпителиальных клеток базальной мембраны.

Большинство повреждающих эффектов оксида азота осуществляется через образование пироксидов в результате соединения реактивного радикала кислорода и оксида азота. В результате повреждения клеток происходит образование цилиндров и обструкция канальцев [123].

Ишемическое повреждение в эндотелии сосудов вызывает стимуляцию вазоконструкторных механизмов через ангиотензин-2 и эндотелин-1 и снижает эффективность вазодилататоров, таких как ацетилхолин и брадикинин. Кроме того, наблюдается нарушение ауторегуляторных механизмов.

ОПП может развиваться даже при наличии небольших гемодинамических нарушений, что подтверждается данными биопсии [33].

Почечная фракция сердечного выброса составляет 20-25% от общего сердечного выброса. Кроме того почки обладают широкими способностями к реабсорбции и концентрации. Почки выводят большое количество токсинов, которые поступают непосредственно к канальцевым

и эпителиальным клеткам [39]. Так, например, Nash и соавторы обнаружили, что применение рентгенконтрастных препаратов является наиболее частой формой ОПП в стационарах [111].

Контраст вызывает вазоконстрикцию и ишемию мозгового вещества почек и обладает прямым повреждающим воздействием[103].

Пациенты повышенного риска развития ОПП - это больные с диабетом, гиповолемией, пожилого возраста. Тяжелый острый некроз канальцев (*далее* - ОНК) вызывает нарушение их функции и снижение реабсорбции  $\text{Na}^+$ , в результате чего происходит повышение содержания  $\text{Na}^+$  в моче более чем на 40 ммоль/л[52].

Способность к концентрации мочи нарушается, наступает гипостенурия, в дальнейшем происходит снижение концентрации мочи до 350 ммоль/л [106].

Однако низкий фильтрационный градиент по  $\text{Na}^+$  может наблюдаться и при некоторых формах ОНК, таких как рабдомиолиз и анурия[34], а также после введения рентгенконтрастных препаратов [53] или при сепсисе[137].

У тех больных с преренальной азотемией, которых лечат диуретиками, наблюдается снижение фильтрационного градиента по  $\text{Na}^+$  с фракцией экскреции мочевины или соотношением моча/плазма по креатинину. Фракция экскреции мочевины менее 35% или отношение моча/плазма по креатинину, превышающее 15%, свидетельствует о преренальной азотемии [28].

В некоторых исследованиях обнаружено, что у тех больных с ОПП, которым применяли диуретики, очень сложно было установить различия между проходящей и устойчивой формами ОПП на основании измерения фракции экскреции мочевины, поскольку этот показатель теряет свою специфичность [118].

### 1.3 Современные подходы к диагностике острого повреждения почек

ОПП определяют как резкое снижение уровня клубочковой фильтрации с накоплением мочевины и других азотистых продуктов обмена. Однако это только качественное определение, которое в клинических условиях не всегда достаточно информативно, в связи с чем существует потребность в количественной оценке этого синдрома.

В настоящее время нет единого мнения, каким образом определять и характеризовать ОПП с точки зрения объективных количественных критериев.

Термин *острое повреждение почек* был предложен группой трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN, NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (2004 г., Италия) как альтернативный предшествующему термину – *острая почечная недостаточность*.

*Острое повреждение почек* – это быстрое снижение их функции в течение 48ч., которое проявляется увеличением креатинина крови на 26,4 мкмоль/л и выше; относительным повышением концентрации сывороточного креатинина крови, равным или превышающим более 50%, (в 1,5 раза больше от исходного уровня) или снижением объема мочи (олигоурия, при диурезе 0,5 мл/кг массы тела/ч, в течение 6 часов) [120].

Группой Acute Kidney Injury Network по использованию диализа ОПП были предложены свои рекомендации по лечению, а также с их стороны было предложение использовать критерий RIFLE[23], который коррелировал с госпитальной летальностью и исходами лечения больных в проведенных исследованиях. Данная классификация представлены в таблице 1.

### Классификация ОПН по шкале RIFLE

Стадия ОПН	Уровень клубочковой фильтрации	Диурез
Риск (RIFLE-R)	Увеличение $C_{cre}$ в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	< 0,5 мл/кг/час в течение 6 ч
Дисфункция (RIFLE-I)	Увеличение $C_{cre}$ в 2 раза или снижение СКФ > 50%	< 0,5 мл/кг/час в течение 12 ч
Недостаточность (RIFLE-F)	Увеличение $C_{cre}$ в 3 раза или снижение СКФ > 75%	< 0,3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия 12 ч
Несостоятельность (RIFLE-L)	Стойкая ОПН – потеря функции почек более 4 недель	
Терминальная ОПН (RIFLE-E)	Терминальная ОПН более 3 месяцев	

Позже была предложена классификация АКІ, которая несколько усовершенствовала критерий RIFLE[94,104]. Классификация ОПН по шкале АКІ представлены в таблице 2.



Таблица 2

Стадия ОПН	Уровень креатинина крови	Диурез
1	> 0,3 мг/дл (> 26,4 мкмоль/л) или увеличение в 1,5-2 раза от исходного	< 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч
2	Увеличение в 2-3 раза	< 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
3	Увеличение > чем в 3 раза или креатинин > 4 мг/дл (354 мкмоль/л) с резким подъемом минимум на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	< 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия 12 ч

Был проведен целый ряд исследований, посвященных определению маркеров ОПН, что позволило диагностировать этот синдром на ранних стадиях [40,134].

Были исследованы такие маркеры, как цистеин-С [32], интерлейкин-18 [117], канальцевые ферменты NGAL и KIM-1 [51,71, 72].

По данным научной медицинской литературы необходимо дальнейшее исследование, посвященное поиску новых маркеров для ранней диагностики и прогнозирования исходов ОПН [11].

Нейтрофильно желатин-ассоциированный липокалин (NGAL) был обнаружен биологом Kjeldsen L. в 1993 году [84]. Данный маркер имеет несколько названий: липокалин нейтрофилов (neutrophillipocalin — NL), липокалин 2 (lipocalin 2) и онкогенный белок 24p33 (oncogeneprotein 24p33). Принадлежит к семейству липокалинов.

Липокалины - это белки, которые связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток. NGAL является транспортным белком и представляет собой в виде мономера ,имеющийся молекулярную

массу в 25 kDa, 45 kDa гомодимер и имеет массу в 135 kDa конъюгированного желатиназу гетерогенных форм [83]. Он синтезируется в трубчатых эпителиальных клетках проксимального и дистального сегмента почки. Мономерные и гетеродимерные формы в основном производятся эпителиальными клетками, в то время как гомодимерные формы продуцируются активированными нейтрофилами [102].

Kjeldsen L. и его соавторы показали, что у здорового человека NGAL в крови не определяется, либо имеется в небольшой концентрации в различных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [84,131].

В работах Haase M. и Mishra J. показано, что концентрация NGAL как в моче, так и в плазме крови, увеличивается пропорционально тяжести и длительности почечного повреждения. Маркер определяется как в сыворотке крови, так и в моче [63,107].

В норме NGAL стимулирует регенерацию ренальных эпителиальных клеток. Если происходит повреждение клеток канальцевого эпителия, содержание NGAL увеличивается в плазме крови до 16 раз, а в моче до 1000 раз [16].

При ишемии, воспалении, стрессе, тубулярном некрозе почек происходит синтез NGAL иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного тракта [35, 122].

В ряде экспериментальных работ показано, что NGAL может являться переносчиком связанного железосидерофора небольших органических молекул, продуцируемых организмами бактерий и человека [132]. Связываясь с комплексами железосидерофора, NGAL может включаться в антибактериальную защитную систему организма и ограничивать рост бактерии путем отделения железа и лишения бактерии этого важного элемента [48,109,122].

В работе J. Mishra показано, что NGAL может регулировать внутрипочечный метаболизм железа и стимулировать пролиферацию и эпителизацию почек [108].

Согласно экспериментальным клиническим исследованиям, NGAL представляет собой один из наиболее часто используемых и информативных маркеров, позволяющих диагностировать ОПП на ранних стадиях. Фактически NGAL представляет собой информативный маркер раннего определения ОПП в отделениях неотложной медицины [112] после применения рентгенконтрастных веществ [19,73,98] и после кардиохирургических операций [24, 62,64,107,138].

Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что NGAL не только является биомаркером ОПП, но также позволяет прогнозировать его тяжесть и связанных с ним исходов.

В многочисленных исследованиях этот маркер применялся для диагностики развития ОПП после трансплантации органов, для определения выживаемости больных пациентов с сепсисом и ПОН.

#### **1.4. Острое повреждение почки при трансплантации почки**

Впервые выполнена трансплантация почки в нашей стране в 1965 году академиком Б.В. Петровским.

Прием трансплантации почки занял прочное место в клинической практике как оптимальный метод лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [6].

Вследствие того, что процедура трансплантации почки неизбежно связана с ишемическим повреждением донорского органа, необходим поиск критериев оценки почечной функции после операции. Диагностика острой дисфункции трансплантата обычно основывается на повышении сывороточного креатинина, который сам по себе является поздним сигналом острого повреждения почек. В тоже время, чем раньше начинается соответствующее лечение, тем лучше исход заболевания.

Лечение должно быть начато до повышения сывороточного креатинина [65]. В исследовании Haase-Fielitz [62] обследованию подверглись 33 пациента, из них 20 пациентам была выполнена трансплантация трупной почки, а 13 пациентам - от живого донора. Определяли NGAL, креатинин, гемоглобин, уровень глюкозы крови как до операции, так и через 12 часов, через 24 часа, через 48 и 72 часа после трансплантации. Кроме того оценивали необходимость проведения диализа и функции почки в течение недели после трансплантации.

В результате у 6 пациентов отмечено отсроченное восстановление почечной функции, и им проводили гемодиализ в течение первой недели после трансплантации. У 9 пациентов было замедленное восстановление функции трансплантата, и у них к 7 суткам отмечалось снижение сывороточного креатинина. А у 23 пациентов наблюдалось быстрое восстановление функции трансплантата, без проведения ЗПТ, в результате чего сывороточный креатинин снижался более чем на 70 %.

У пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата NGAL и креатинин крови были значительно выше, чем у других пациентов. Однако при немедленном восстановлении функции трансплантата различия по уровню креатинина не было, но были отмечены различия по динамике NGAL.

Измерение NGAL в моче позволяет выделить больных, которые нуждаются в проведении гемодиализа в течение первой недели. Наиболее информативный был уровень NGAL на 24 часу после трансплантации почки. В исследовании Haase-Fielitz A. и соавт. также было показано, что NGAL является более точным маркером острого повреждения почек в сравнении с динамикой сывороточного креатинина [63,65,89,101].

Вместе с тем плазменная концентрация NGAL в первые сутки не позволяет отличить больных с отсроченным восстановлением функции трансплантата. Проведенные исследования показали, что наиболее

информативным является определение сывороточного NGAL через 24 часа после трансплантации почки.

Lebkowska и соав. в своем исследовании обнаружили, что снижение NGAL при восстановлении почечной функции происходит быстрее чем нормализация сывороточного креатинина крови [93].

Bataille и соавт. исследовали 41 пациента с пересадкой почки и обнаружили, что значительное снижение плазменной концентрации NGAL наблюдается после 12 часов от пуска кровотока [21]. В данных исследованиях было показано, что снижение концентрации креатинина крови отставало по времени от снижения концентрации NGAL и от процесса восстановления функции почки.

Mishra J. и соав. обнаружили наиболее высокие значения NGAL у больных с отсроченным восстановлением функции трансплантата в течение одного часа после пуска кровотока [107].

К сожалению, корреляций между уровнем сывороточного NGAL и степенью выраженности отсроченного восстановления функции трансплантата получено не было. Это объясняется тем, что NGAL в большей степени экскретируется с мочой, чем поступает в систему кровообращения. Таким образом, основной результат, полученный в данной работе, показывает, что плазменный уровень NGAL может служить ранним маркером острого повреждения трансплантата и показания к проведению сеансов гемодиализа.

Также Hall E. И соав. в проспективном когортном мультицентровом исследовании обнаружили, что определение u-NGAL в первые несколько суток после трансплантации трупной почки позволяет дифференцировать больных с быстрым, медленным и отсроченным восстановлением функции трансплантата. Динамика этого маркера дала возможность разделить больных, нуждающихся в проведении гемодиализа, в течение первой недели и в более поздние сроки (до 3 месяцев) [58].

Такой же диагностической и прогностической ценностью обладал iL-18(интерлейкин-18) и молекула почечного повреждения (KIM-1), а динамика креатинина крови, по мнению авторов, не может использоваться в качестве диагностических и прогностических критериев восстановления функции трансплантированной почки, так как зависит от многих факторов[58].

Однако другие исследования показали, что у взрослых пациентов могут быть получены неоднозначные результаты [35,46].

В одном из последних анализов в 10 наблюдательных исследованиях было обнаружено, что определение NGAL в плазме крови или в моче позволяет диагностировать субклинические формы ОПП, при этом повышение NGAL не коррелировало с динамикой креатинина крови[49]. У таких пациентов возрастал риск неблагоприятных исходов, а также у них чаще применяли ЗПТ[113]. Эти исследования показали возможность использования NGAL на субклинических стадиях ОПП, когда общепринятые клинические и диагностические критерии не информативны.

#### **1.4. Острое повреждение почек у кардиохирургических больных**

Согласно данным научной медицинской литературы, у 10% больных, которым выполняют кардиохирургические операции с использованием ИК, наблюдается почечная дисфункция [121], проявляющаяся повышением сывороточного креатинина до уровня более 2 мг%.

А 20% больных, у которых наблюдается ОПП, требуется проведение ЗПТ. У этих пациентов отмечается высокая летальность, достигающая 20%, а среди больных, которым проводят диализ, частота летального исхода доходит до 75%.

К факторам, вызывающим почечную дисфункцию, относится пожилой возраст, наличие в анамнезе застойной СН, предшествующие операции с использованием ИК, диабет 1 типа, заболевание почек в анамнезе и выраженные нарушения функции почек в предоперационном периоде [77].

Нарушение почечной функции в дооперационном периоде и другие осложнения, развивающиеся во время и после кардиохирургических операций, также являются предикторами ОПП. При этом считается, что более информативным критерием ОПП является не сывороточное содержание креатинина, а показатель клиренса креатинина [139].

В настоящее время оперируют пациентов более пожилого возраста. Зачастую у этих больных на дооперационном этапе наблюдается полиорганный дисфункция. В этой связи кроме блестящей хирургической техники важную роль играет слаженная работа всей бригады хирургов, анестезиологов и специалистов интенсивной терапии.

При большинстве кардиохирургических вмешательств используют ИК с постоянным кровотоком в то время как физиологическим считается пульсирующий кровоток. Длительный контакт крови с материалами, используемыми в оксигенаторе и магистральных аппаратах ИК, приводит к физиологическому повреждению жизненно важных органов. Основные осложнения после кардиохирургических операций – это кровотечение и дисфункция миокарда. Данные осложнения требуют очень быстрой диагностики, в связи с чем применяют инвазивный мониторинг и различные лабораторные обследования.

Иногда успешному лечению могут способствовать клинические решения, которые принимаются на основе оценки общего статуса больного даже до получения лабораторных анализов.

После внедрения в клиническую практику системы критериев RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage renal failure*) было обнаружено, что ОПП наблюдается у одной трети пациентов, находящихся в отделении

интенсивной терапии, и представляет один из компонентов синдрома мультиорганной дисфункции [20,37,115].

Риск развития ОПП в отделении интенсивной терапии изучался de Mendonca и соавт., ими было обнаружено, что, если при поступлении наблюдается 7 определенных признаков или симптомов, то это сопровождается высоким риском развития ОПП [44].

#### **Факторы риска развития ОПП по de Mendonca A. и соавт.**

1. Возраст > 65 лет
2. Инфекция при поступлении
3. Сердечно-сосудистая недостаточность
4. Цирроз печени
5. Дыхательная недостаточность
6. Хроническая сердечная недостаточность
7. Лимфома и лейкопения

Следует отметить, что эту проблему изучали и другие исследователи.

При этом список факторов увеличился:

#### **Факторы риска летального исхода при ОПП представлены ниже**

1. Более высокий индекс тяжести состояния
2. Возраст более 65 лет
3. Мужской пол
4. Олигурическая ОПН
5. Сепсис
6. СПОН вне ренального происхождения
7. Сердечно-сосудистая недостаточность
8. Печеночная недостаточность
9. Респираторная недостаточность
10. Тромбоцитопения
11. ИВЛ



## 12. Сопутствующие заболевания [96, 111,135]

В указанной таблице риск летального исхода у больных с ОПП повышается при наличии полиорганной недостаточности вне почечного происхождения, о чем свидетельствует олигурия при сепсисе, пожилой возраст. Liano и соав. обнаружили, что при увеличении числа вовлеченных органов при СПОН также значительно увеличивается летальность [97].

При недостаточности 2-х органов летальность составляет 53%, 3-х органов - 80%. А при поражении более чем 5-ти органов достигает 100%.

Для определения вероятности летального исхода у критических больных предложены несколько оценочных систем[69]. Эти индексы успешно применялись для прогнозирования исходов лечения [55]. Однако они являются мало информативными у больных с ОПП.

Показатели функции почек, которые используются в этих оценочных шкалах, обычно содержат азот мочевины, сывороточный креатинин, суточный диурез. В последней версии системы Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE III) олигурической ОПП добавляет приблизительно 13% в общий счет, что свидетельствует о недостаточности оценки важности ОПП [116].

Кроме того, нет корреляции между ОПП с низким сывороточным креатинином и неблагоприятными исходами, как, например, это наблюдается в случаях недостаточного питания больных.

Попытки разработки специальных индексов, оценочных шкал и других критериев продолжают применяться. Например, Liano и соавт. предлагают индексы тяжести, которые называются индекс Кливлендского клинического фонда (Cleveland Clinic Foundation) и индекс проекта по улучшению интенсивной терапии при ОПП (Projectto Improve Carein Acute Renal Disease). Большинство этих индексов применяется в изолированных центрах и обычно они редко выходят за рамки одного лечебного учреждения. Кроме того, те популяции больных, у которых применялись эти оценочные системы, были очень разносторонними.

Следовательно, не существует общепринятых оценочных систем, позволяющих прогнозировать вероятность летального исхода у больных с ОПП [97].

Первое исследование, показавшее клиническую ценность u- NGAL, было проведено у пациентов детского возраста, которым выполняли кардиохирургические операции. Его участниками стали 71 ребенок после оперативной коррекции врожденных пороков [107]. Результаты этого исследования показали, что u- NGAL обладает высокой прогностической ценностью в отношении риска развития ОПП уже через 2 часа после окончания операции с ИК, при осложнениях, вызывающих ишемию почек.

В работе Коупер J.L. и соавт. показано развитие ОПП после длительного ИК. Исследовано 72 взрослых пациента, из них у 47% развилось ОПП. Уровни u-NGAL, измеренные через 6 часов, предсказывали развитие ОПП [87].

Весьма впечатляющей представляется работа Bennetta M. и соавт., выполненная у 196 пациентов. У 51% из них после АКШ развилось ОПП. При этом уровень u- NGAL через 2 часа после операции до повышения концентрации креатинина в сыворотке крови возрастал в 15 раз, а через 4–6 часов — в 25 раз. Степень повышения NGAL в моче коррелирован с тяжестью и длительностью ОПП, а также потребностью в остром гемодиализе и летальностью больных [24,47,74].

В других крупных исследованиях ретроспективной оценки отдаленных результатов кардиохирургических вмешательств также была подтверждена высокая прогностическая значимость NGAL при определении его в крови и моче [43,49,66,68].

Повышение NGAL после кардиохирургических операций позволяет предсказать не только развитие ОПП. Оно сопряжено и с увеличением длительности госпитализации, частоты проведения ЗПТ и летального исхода [87].

Недавно было показано, что NGAL может служить прогностическим критерием восстановления почечной функции после тяжелой ОПП [122, 125].

У взрослых и детей, перенесших операцию на сердце, плазменные уровни NGAL имеют сильную корреляционную зависимость с длительностью и тяжестью ОПП, а также с продолжительностью ИВЛ и высоким показателем летальности [15, 46, 60, 62].

## **1.6 Полиорганная недостаточность у кардиохирургических больных. Роль ОПП**

Синдром полиорганной недостаточности (*далее* – СПОН) представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений послеоперационного периода у кардиохирургических больных. Пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности любого генеза является синдром системной воспалительной реакции (*далее* – SIRS, СВВР).

Несмотря на достижения современной хирургии и проводимую анестезиологическую защиту организма, кардиохирургическая операция у большинства пациентов сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (*далее* – ССВО), тяжесть проявлений которого зачастую определяет течение послеоперационного периода и прогноз.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает как адаптационная реакция организма на ряд повреждающих факторов, таких, как операционный стресс, хирургическая травма, кровопотеря, контакт клеток крови с поверхностью чужеродных материалов, феномен ишемии-реперфузии [4].

СПОН характеризуется наличием сердечной или сердечно-сосудистой недостаточности, нарушением оксигенирующей функции легких, печеночной и почечной недостаточностью, постгипоксическим повреждением центральной нервной системы (ЦНС), реактивным

панкреатитом, нарушениями в системе гемостаза, угнетением иммунитета, синдромом кишечной недостаточности [1].

У большинства больных наблюдаются мультифакторные причины ОПП. Несмотря на улучшение качества лечения этого заболевания в отделениях интенсивной терапии, уровень смертности за последние три десятилетия не менялся и достигает 40-80% [141].

Высокая частота СПОН затрудняет оценку роли ОПП в тяжести состояния больных. В современных исследованиях было обнаружено, что ОПП значительно увеличивает летальность при кардиохирургических операциях и у больных с рентгенконтрастной нефропатией [30,95,119]. Частота развития ОПП в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, достигает 10 % [116], что проявляется повышением сывороточного креатинина более 2 мг%, а у 20% этих больных требуется проведение заместительной почечной терапии. У выживших больных наблюдается существенная инвалидизация и примерно 33% из них переходят на длительную ЗПТ, а 28 % требуют длительного наблюдения в стационарах [104]. Летальность при послеоперационном ОПП составляет 20%, а у больных, которым проводят гемодиализ, - 75%. Даже после восстановления функции почек у 25% пациентов через три года после операции развивается терминальная хроническая почечная недостаточность [75].

Увеличение тяжести ОПП по шкале RIFLE соответствует увеличению летальности больных. Hoste и соавт. сообщили, что у больных при оценке шкалы RIFLE в стадии риска летальности составляет 8.8%, в стадии повреждения - 11,4%, если имеется недостаточность, то летальность достигает 26,3%. С другой стороны, у больных, не имеющих ОПП, летальность составляет лишь 5,5% [75].

Согласно современным представлениям о СПОН, поражение органов и систем происходит параллельно. Степень повреждения различных органов и систем может различаться, что в значительной мере зависит от их исходного состояния и функциональной способности. Первичной причиной органной дисфункции при циркуляторном шоке у кардиохирургических больных является ишемическое повреждение, вызванное медиаторами воспаления полиорганной дисфункции, и реперфузионное повреждение.

Ишемическое повреждение развивается при активации анаэробного метаболизма и падении образования высоко энергетических фосфатов до уровня, который необходим для поддержания нормальной функции клеток и целостности клеточных мембран. Это является основным фактором, который приводит к ПОН у больных с кардиогенным и гиповолемическим шоком. Непосредственный прямой эффект медиаторов воспаления вместе с ишемическим повреждением играет основную роль в развитии органной дисфункции при септическом шоке [18,25,85,92].

Фактор некроза опухоли, оксид азота, продукты перекисного окисления липидов относятся к медиаторам, которые оказывают непосредственный повреждающий эффект на клетки и органы. Реперфузионное повреждение возникает в результате восстановления нормальной тканевой перфузии после периода ишемии или гипоперфузии.

Патогенез реперфузионного повреждения представлен на рис.1.



Рисунок 1. Схема патогенеза реперфузионного повреждения[18]

В условиях ишемии АТФ метаболизируется в гипоксантин и ксантин дегидрогеназу и преобразуется в ксантин оксидазу. При реперфузии, супероксид образуется из гипоксантина и кислорода с участием ксантин оксидазы. Продукция супероксида и его метаболитов приводит к повреждению клеток и к нарушению мембран, что сопровождается мембранозным распадом, в результате это приводит к высвобождению простаноидов и лейкотриенов [3,41,42,48].

Липидные медиаторы и кислородные радикалы выступают по отношению к нейтрофилам антрактантами, которые повреждают ткани посредством высвобождения эластаз, протеаз и дополнительных кислородныхрадикалов [83,86,110].

Особое место в исследованиях СПОН придается клинико-лабораторной диагностике. Большинство используемых в повседневной практике лабораторных тестов предоставляют возможность судить лишь о степени выраженности СПОН и не могут являться маркерами СПОН. Выявление максимально ранних маркеров проявлений СПОН позволяет

своевременно диагностировать развитие этого синдрома и начать его комплексную терапию. ОПП является частым осложнением критических состояний и это связано с высоким уровнем летальности [27,114,135].

NGAL относят к новым биомаркерам, уровень которых коррелирует с тяжестью и исходами ОПП.

Однако его прогностическая значимость при конечных стадиях ОПП, особенно у больных, которым требуется проведение ЗПТ, остается не до конца изученной[136].

В исследованиях Kumpers P. и соав. показана оценка прогностической значимости сывороточного NGAL у больных с выраженным ОПП в начале ЗПТ, которым проводили в ОИТ [88].

Сывороточный Ngal определяли у 109 критических пациентов с ОПП в начале ЗПТ.

Исследование проводили в 7 отделениях интенсивной терапии университетского госпиталя. Первичные исходы оценивали по 28-дневной летальности, а вторичные исходы определяли на основании длительности пребывания в ОРИТ, дней проведенных без ИВЛ и восстановлении почечной функции к 28 дню.

Были отмечены значительные различия уровня NGAL между здоровыми субъектами и пациентами, находящимися в критических состояниях с ССВО.

Среднее значение уровня NGAL в первой группе составляло 39нг/мл, а во второй группе 297 нг/ мл.

У больных с сепсисом уровень NGAL в среднем составлял 708 нг/мл.

Многофакторный регрессионный линейный анализ KumpersP и соав. показал, что уровень NGAL независимо был связан с тяжестью ОПП и выраженностью ССВО.

У умерших больных уровень NGAL был значительно выше (430 нг/мл) по сравнению с выжившими (298 нг/мл.).

Регрессионный пропорциональный анализ по Коксу позволил

определить NGAL как сильный независимый прогностический критерий 28-дневной летальности с высокой степенью достоверности [88].

Несмотря на доказанную роль NGAL в ранней диагностике ОПП, диагностическая и прогностическая значимость данного маркера еще изучена не вполне достаточно.

Schmidt-Ott K.M. и соав. провели исследование, целью которого явилось определение прогностической значимости NGAL на исходы заболевания и определение показаний к проведению ЗПТ у критических больных с тяжелыми формами ОПП.

Сывороточный Ngal был выше у умерших больных по сравнению с выжившими. Кроме того, согласно полученным результатам, NGAL является независимым прогностическим критерием 28-дневной летальности в этой когорте пациентов.

Считается, что содержание NGAL в моче в большей степени отражает степень ОПП, чем в плазме крови [46, 122].

Wheeler D.S. и соав. своими исследованиями продемонстрировали, что концентрация сывороточного NGAL повышалась через 24 и 72 часа после поступления больных в ОРИТ и особенно у тех, у которых развивалось ОПП [140]. Был сделан вывод о том, что NGAL не только позволяет определить ОПП, но и отражает тяжесть ССВО.

Если в исходе у пациентов наблюдается олигурия или анурия определить u-NGAL невозможно.

Следовательно, невозможно провести исследование зависимости между локальным и системным NGAL в изучаемой когорте больных.

Однако в настоящее время нет достаточных и обоснованных доказательств того, что определение NGAL в моче имеет преимущество перед исследованием этого маркера в плазме [62,63,64,110,140].

Однако прогностическая значимость NGAL у критических больных с уже состоявшимся ОПП изучена не вполне достаточно, уровень этого маркера в достаточной и необходимой степени не изучался. Получены



данные, свидетельствующие о том, что NGAL может являться ранним маркером сепсиса у детей[58].

В исследовании Haase-Fielitz A. [63] показано, что уровень сывороточного NGAL является независимым прогностическим критерием 28-дневной летальности.

Кроме того, сывороточный NGAL также коррелировал с выраженностью СПОН по шкале SOFA. При ROC-анализе было выявлено, что уровень сывороточного NGAL, превышающий 360 нг/мл в начале ЗПТ, является чувствительным для выделения групп выживших и больных с летальными исходами.

Прогностическая значимость сывороточного NGAL, превышающего 360 нг/мл, не является однозначным маркером, позволяющим оценить летальность в этой когорте пациентов. Однако уровень сывороточного NGAL, который ниже 360 нг/мл, имеет большую прогностическую ценность и достигает 90%. Если уровень NGAL больше 360 нг/мл, то это не значит, что все больные умирают. Прогностический коэффициент составляет всего 41%, но если он ниже этого уровня, значимость его существенно выше и прогностический коэффициент достигает 90%.

Таким образом, проведенное исследование показало существенную значимость сывороточного NGAL, как специфичность критерия биомаркера исхода выживаемости у больных в критическом состоянии с синдромом полиорганной дисфункции[62].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

### 2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа выполнена в отделении трансплантации почки и в отделении кардиореанимации и интенсивной терапии в период с 2011 года по 2014 год. Всего в работу вошло 248 пациентов. Выполнены операции на сердце в условиях ИК-168 пациентам. 80 пациентам выполнена операция трансплантации почки. Более детально распределение пациентов согласно задачам исследования представлено в главах.

**Группа больных с трансплантацией почек представлена 80 пациентами.** В зависимости от особенностей трансплантации пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли 50 больных, которым были выполнены трансплантации почки от живого родственного донора. Во 2-ю группу - 30 пациентов, перенесших трансплантацию почки от донора с установленной смертью мозга (2гр.). Пациенты 2 гр. были подразделены на группу 2а, представленную 20 пациентами,- которым заместительная почечная терапия в посттрансплантационном периоде не проводилась и группу 2б (10 пациентов), которым в связи с признаками постишемического повреждения трансплантата проводились сеансы гемодиализа.

Выполнена операция трансплантации почки от живого донора и от донора с установленной смертью мозга. Трансплантацию почки выполняли по методике R. Kuss, а также с использованием нативных мочеточников в тех случаях, когда причиной нефропатии не было их заболевание [5]. И с применением вертикально краниально-каудальной инверсией трансплантата[7].

Проводилась общая сбалансированная анестезия с использованием ингаляционного анестетика изофлуран: индукция – мидазолам (0,05-0,1

мг/кг), кетамин (1-2 мг/кг) или пропофола (1-2 мг/кг), а также фентанила (3-5 мкг/кг); миорелаксация – тракриум (атракурии 0,5-0,6 мг/кг) или нимбекс (цисатракурии 0,15 мг/кг). ИВЛ проводили в разных режимах вентиляции. В качестве дыхательной смеси применяли сочетание изофлурана и кислородно-воздушной смеси ( $FiO_2$  40-50%). Поддержание анестезии: изофлуран (0,8-1,2 МАС) и болюсные введения 0,05-0,1 мг фентанила.

После операции пациенты поступали в отделение интенсивной терапии. Всем больным уже с первых суток назначалась иммуносупрессивная терапия. Получали базисную 3-х компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А (сандиммун неорал), препараты микофеноловой кислоты (селлсепт, майфортик) или азатиоприн, стероиды. Стартовые дозы препаратов составили: для сандиммуна неорала 8-10 мг/кг/сут, для селлсепта 2000 мг/сут, майфортика 1440 мг/сут., для азатиоприна 2 мг/кг/сут, для преднизолона 0,5 мг/кг/сут. В послеоперационном периоде с целью коррекции дозировки циклоспорина А проводился мониторинг концентрации препарата в крови. Пациентам после трансплантации почки с отсроченным восстановлением функции трансплантата проводили бикарбонатный ГД на аппаратах «Fresenius 4008» («Fresenius», Германия) с применением полволоконных синтетических мембран на основе полисульфона. Средняя продолжительность сеанса 4,5 часа. Сосудистый доступ осуществлялся посредством артериовенозной фистулы или центрального венозного катетера. Скорость кровотока составила 250-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 300-500 мл/мин. Дозированную гепаринизацию проводили нефракционированным гепарином с контролем антикоагуляции по времени активированного свертывания 220-250 с («Hemochron», «DRG Instruments», Германия).

**Группа кардиохирургических больных** состояла из 168 пациентов.

Контрольную группу составили 74 пациентов (группа 3) с неосложненным течением послеоперационного периода, в 4-ю группу вошли 43 пациента с полиорганной недостаточностью. В зависимости исходов лечения СПОН больные разделены на выживших (33 пациента, группа 4а) и умерших (10 больных, группа 4б). Данные представлены в таблице 3.

51 – пациентам проводили оценку эффективности заместительной почечной терапии. Данные представлены в таблице 4.

В таблице 3 представлены особенности оперативных вмешательств у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода и с СПОН. В 4 группе объем кровопотери была выше - в 1,5 раза, чем в контрольной ( $p=0,001$ ), длительность ИК - в 1,7 раза ( $p=0,001$ ), а пережатия аорты- в 1,6 раза ( $p=0,001$ ). Таким образом, основными факторами развития в послеоперационном периоде СПОН были массивная кровопотеря, длительное ИК и ишемия миокарда.

**Таблица 3**

**Распределение кардиохирургических больных по виду и особенностям оперативного вмешательства.**

<b>Показатели</b>	<b>3гр. (контроль) (n = 74)</b>	<b>4гр. (СПОН) (n = 43)</b>	
<b>Возраст( годы)</b>	57.2±1.2	54.3±14.2	0.802
<b>Длительность ИК, (мин)</b>	95.3±5.9	170±7.1	0.001

<b>Длительность ИМ, (мин)</b>	64.4±4.18	103±7.2	0.001
<b>Кровопотеря, мл</b>	1676±86	2824±121	0.001
<b>Операция Дэвида</b>	10 (13,5%)	7(14,%)	0.905
<b>Протезирование восходящего отдела аорты</b>	34 (45%)	9(18%)	0.406
<b>Протезирование нисходящего отдела аорты</b>	26(35%)	15(31%)	0.898
<b>Операция Бентала-де Боно</b>	18(24,3%)	17(35%)	0.434

Оценку эффективности заместительной почечной терапии проводили у 51 пациента, в составе комплексной терапии синдрома полиорганной недостаточности проводили продленную вено-венозную ультрагемодиализацию. Данные о характере оперативных вмешательств у этих больных представлены в таблице 4.

В зависимости от времени начала процедуры больные были разделены на две группы: в 5-й группе (28 пациентов) гемодиализацию начинали в первые 24 часа, в 6-ой группе (23 пациента) процедура начата позднее 24 часов от постановки диагноза СПОН. Средний возраст составил 58 лет (от 23 до 74 лет). В исследование вошли 28-мужчин и 23-женщины.

**Таблица 4**

**Характер оперативных вмешательств, выполненных у больных СПОН с разными сроками начала УГДФ**

<b>Тип операции</b>	<b>5-я группа N=28</b>	<b>6-группа N=23</b>
<b>Протезирование аорты и магистральных сосудов</b>	15(52,9%)	13(54,4%)
<b>Протезирование и пластика клапанов</b>	7(23,5%)	5(21,1%)
<b>Коронарное шунтирование</b>	3(9,9%)	2(9,6%)
<b>Протезирование клапанов +коронарное шунтирование</b>	2(7,8%)	2(9,2%)
<b>Реконструкция левого желудочка/трансплантация сердца</b>	1(5,9%)	1(5,7%)

Анестезию проводили с использованием фентанила 0,3-0,4 мкг/кг/ч, пропофола 5 мг/кг/ч, галогенсодержащих анестетиков (изофлюрана, севофлюрана), для поддержания мышечного блока вводили пипекурония бромид. Искусственную вентиляцию легких проводили по полузакрытому контуру дыхательным аппаратом Drager Primus в режиме IPPV в условиях нормовентиляции ( $P_aCO_2$  35-40 мм.рт.ст.) с контролем концентрации газов ( $FiO_2$ ,  $EtCO_2$ , анестетик) на вдохе и выдохе. Искусственное кровообращение осуществляли аппаратом Stokert S-3 с интегрированной приставкой газоанализа в реальном времени CDI 500 и оксигенатором Dideco 703. Для защиты миокарда во время пережатия аорты использовали антеградную перфузию коронарных артерий кардиоплегическим раствором «Консол» в дозе 10 мл/кг, с повторной перфузией через каждые  $30 \pm 2$  минут в дозе 3 мл/кг. Для дополнительного охлаждения обкладывали сердце ледяной крошкой 0,9% раствором NaCl. Искусственное кровообращение проводили в режиме умеренной гипотермии с достижением центральной температуры  $33,4 \pm 0,3^\circ C$ . В послеоперационном периоде всем пациентам проводили стандартную терапию. Обезболивание в обеих группах осуществляли с использованием кетопрофена (Кетонал фирмы Lek) в дозе 100мг – 2 раза в сутки в/м в течение 3 дней с добавлением опиоидных анальгетиков (тримеперидина) по потребности (суточная доза 20-60 мг). Во время проведения ИВЛ седацию осуществляли с помощью постоянной в/в инфузии пропофола фирмы AstraZeneca дозе 1-5 мг/кг/ч.

Все пациенты были переведены в отделение реанимации по окончании операции. У всех пациентов были катетеризированы центральная вена для проведения инфузионной терапии и лучевая артерия для инвазивного мониторинга гемодинамики и контроля газового состава крови. Анализы крови выполняли до операции и на следующие сутки после операции и на третьи сутки после операции.

У кардиохирургических больных заместительную почечную терапию проводили на гемопроцессорах PRISMA и PRISMAFLEX по схеме предиллюции через двух просветный катетер GamCat 8 F («Гамбро» Швеция) в яремной вене на аппарате PRISMA, расходными материалами M 100 PRE SET. В качестве диализирующей жидкости и жидкости возмещения использовали стандартные растворы фирмы «HOSPAL». Антикоагуляцию проводили со скоростью 500-1000 Ед гепарина/час, ориентируясь на время активированного свертывания крови. Скорость кровотока составляла 140 мл/час, диализата – 2500 мл/час, замещающего раствора -1500 мл/час, объем диафильтрата составлял от 50 до 100 мл/час.

Для диагностики ОПП использовали шкалу RIFLE и АКІ она представлена в литературном обзоре. Для диагностики СПОН использовали шкалу SOFA Sepsis-related Organfailure Assesement(SOFA) принята Европейским обществом интенсивной терапии European Society of Intensive Care Medicine( ESICM). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

## Шкала SOFA

Количество баллов	Легкие	Коагуляция	Печень	Сердечно-сосудистая система	ЦНС	Почки
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Тромбоциты	Билирубин	АД /Инотропы	По Glasgow	Креатинин или диурез
1	<400	<150	20-32	Ср.АД <70 без инотропов	13-14	110-170
2	<300	<100	33-101	Допмин<5мкг/к г/мин, или добутамин	10-12	171-299
3	<200	<50	102-204	Допмин>5мкг/к г/мин, или адреналин	6-9	300-440 и/или диурез за



				<0,1мкр/мин,		сутки <500мл
4	<100	<20	>204	Допмин>15, или адреналин >0,1мкр/мин,	<6	>440и/или диурез за сутки<200 мл

## 2.1 Методы исследования.

Пациентам после трансплантации почки лабораторные исследования проводили в течение 5 посттрансплантационных суток, а после кардиохирургических операций исследования проводили до операции, на 1-ые, 3-ьи сутки после операции.

На этапе отбора больных фиксировали исследуемые лабораторные показатели на (общий билирубин, креатинин, глюкозу крови, альбумин, гамма- ГТ, АСТ, АЛТ крови). Биохимические анализы крови выполняли на аппарате KonelabPrime 60 (Thermo Fisher Scientific, USA). Для выявления почечной недостаточности определяли пробу Реберга-Тареева. Для этого используется суточный анализ мочи на содержание креатинина, а так же минутный диурез за сутки (необходимо цифру суточного объема мочи разделить на 1440 мин). Величина клиренса приравнивается к клубочковой фильтрации (норма 20-120 мл/мин) и является признаком ренальной почечной недостаточности. Уравнение клиренса по Ребергу-Тарееву:

**СКФ = (С моча / С плазма) x диурез**, где СКФ - скорость клубочковой фильтрации (клиренс эндогенного креатинина), С моча - концентрация креатинина в моче, С плазма - концентрация креатинина в плазме.

Всем больным, на всех этапах исследования проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по расширенной формуле MDRD. Эта формула была получена в результате тех же исследований MDRD, что и упрощенная формула. Именно эта версия формулы рекомендуется для оценки СКФ в европейских рекомендациях 2005 г:

$$e \text{ СКФ} = 170 \times (Cr \times 0,0113)^{-0,999} \times Age^{-0,176} \times (Urea \times 2,8)^{-0,17} \times (Alb/10)^{0,318},$$

где Cr – концентрация креатинина в крови, мкмоль/л, Age – возраст пациента, лет, Urea – концентрация мочевины в крови, ммоль/л, Alb –

концентрация альбумина в крови, г/л. Для женщин результат нужно умножить на 0,762, так что формула для женщин

Расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы:(<http://www.kidney.org>).

Наиболее широко для оценки СКФ у детей применяются формулы Шварца(1976)

СКФ, мл/мин,  $1,73\text{м}^{2,0} = \text{Рост} , \text{см} * \text{К} / \text{Креатини крови, мг/дл}$

Где К-коэффициент 0.55 для девочек и 0,70 для мальчиков

Маркер u-NGA1 (норма 130 нг/мл) определяли в порции мочи. У пациентов после трансплантации почки, его определяли в течение первых пяти посттрансплантационных суток.

Лабораторные показатели представлены в таблице 6.

**Таблица 6**

**Исследование показателей**

Показатели	Норма
Мочевина крови, Мг%	<50
Мочевина мочи , Мг%	1000-3000
Креатинин крови , Мг%	<1.5
Креатинин мочи, Мг%	80-120
Минутный диурез, мл	1-2
Клиренс по мочеvine мл/мин	30-80
Фильтрация по эндогенному креатинину мл/мин	50-150
Натрий крови ммоль/л	60-120
Калий крови ммоль/л	3.5-5.5
Калий мочи ммоль/л	0-40

Билирубин прямой, мкмоль/л	3.4
Билирубин общий мкмоль/л	20
Общий белок, г/л	67-87
Альбумин, г/л	34-50
ГГТ, е/л	50
ЩФ, е/л	306
АЛТ е/л	40

### **Определение u-NGAL на аппарате ARCHITECT i1000sr**

u-NGAL- это иммунотурбидиметрический анализ с латексным усилением для количественного определения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов(NGAL) в человеческой моче, ЭДТА и гепариновой плазме на автоматических биохимических анализаторах. Маркер u-NGAL определяли в порции мочи на аппарате ARCHITECT i1000sr в течение первых пяти п/о суток.

#### **Принцип теста.**

Проба человеческой плазмы или мочи смешивается с реакционным буфером. После короткой инкубации в смесь добавляется эмульсия иммуночастиц (латексные частицы, покрытые мышиными моноклональными антителами к NGAL), что запускает иммунную реакцию. NGAL пробы связывается с антителами на частицы с образованием агрегатов. Степень агрегации можно измерить с помощью количества рассеянного света, которое измеряется как абсорция. Концентрация NGAL в образце определяется по калибровочной кривой.

#### **Процедура анализа**

R1- реакционный буфер, 35 мл

R2-суспензия латексных частиц , покрытые антителами, 7 мл.

### **Сбор проб.**

NGAL можно определять в пробах человеческой мочи и плазмы. Для получения плазмы кровь следует собирать асептически в соответствующей пробирки с помощью стандартной процедуры венепункции. Плазма готовится по стандартной лабораторной методике. Пробы необходимо центрифугировать перед тестированием. Все подготовленные пробы необходимо закрыть крышками. Если тестирование не может быть проведено в течение 24 часов, или если пробу необходимо транспортировать, то ее следует заморозить при -20 С или ниже. Для долгосрочного хранения образца его необходимо заморозить при -70 С или ниже. Допускается только однократная разморозка образца. Не использовать для тестирования гемолизированные, гиперлипемичные, прогретые или загрязненные образцы.

Рекомендуется исследовать образцы как можно скорее после получения. Тем не менее, образцы как мочи, так и плазмы сохраняют стабильность как минимум в течение 1 дня при комнатной температуре (20-25С) и до 2-х дней в холодильнике(2-8С).

### **Необходимые в состав набора материалы и оборудование:**

- Набор калибраторов NGAL Тест
- Набор контроля NGAL Тест
- Натрия хлорид 0,9% в качестве нулевого калибратора
- Биохимический анализатор
- Аппликации на набор для анализатора ArchitectI 1000sr

-Емкости для реагентов R1 и R2 подходящие для анализаторов ArchitectI 1000sr

### **Проведение анализа**

Анализ следует проводить в соответствие со специфическими адаптациями для биохимических анализаторов.

1. 3 мкл пробы инкубировать со 150 мкл реагента R1 при 27С в течение 5 минут
2. Добавить 50 мкл реагента R2
3. Через 5 мин после добавления реагента R2 считать изменения поглощения при 570 нм.
4. Вычислить концентрацию NGAL по изменению поглощения по калибровочной кривой, построенной по калибраторам с известной концентрацией.

Загрузка реагентов на борт. Исследование выполняется в течение 40 минут.

**Статистическая обработка полученных результатов** выполняли с помощью программы Biostat 2009 и STATISTIKA 2007. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики путем вычисления средней (M), стандартной ошибки средней арифметической (m). Использовали критерий Стьюдента. Сравнение показателей в малочисленных группах проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, сравнение долей в группах с малой выборкой – точного критерия Фишера. Результаты считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1 Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (u-NGAL) в оценке почечной функции у больных после аллотрансплантации почки.

Результаты исследования, полученные у пациентов с родственной трансплантацией и трансплантацией от донора с установленной смертью мозга, представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Сравнительная оценка лабораторных данных у пациентов после родственной и трупной трансплантации почки.**

Исследуемые показатели		1 гр.	2гр.	p 1 vs 2 гр.	2а гр.	2б гр.	p 2а vs 2б гр.	
		N= 50	N=30		N=20	N=10		
		M±m	M±m		M±m	M±m		
Длительность ишемии, мин		91±3	836±47	0.001	819±85	902±86	0.314	
Мочевина крови, Мг%	1 сутки	62±5	91±6	0.001	60±15	104±13	0.075	
	2 сутки	57±5	86±6	0.001	53±13.5	108±13	0.016	
	3 сутки	55±6	9±10	0.001	50±11	139±20	0.001	
	4 сутки	49±5	91±11	0.001	44±11	150±21	0.001	
	5 сутки	46±5	111±27	0.003	80±45	163±21	0.219	
Азот мочевины,		1 сутки	28±3	53±6	0.001	34±10	49±6	0.325

	3 сутки	25±3	46±6	0.001	26±6	65±9	0.001
	4 сутки	22±2	44±6	0.001	20±5	75±10	0.001
	5 сутки	21±2	50±12	0.006	38±21	71±9	0.286
<b>Креатинин крови, Мг%</b>	1 сутки	3±0.3	9±1	0.001	3±1	8±1	0.001
	2 сутки	5±3	6±0.5	0.77	2±1	7±1	0.001
	3 сутки	2±0.3	6±0.5	0.001	2±0.5	8±1	0.001
	4 сутки	2±0.1	5±0.6	0.001	1±0.3	8±1	0.001
	5 сутки	1±0.1	7±0.6	0.001	0.8±0.2	9±1	0.001
<b>NGAL, нг/мл</b>	1 сутки	128±30	1037±27	0.001	285±108	2275±594	0.001
	2 сутки	117±27	1016±267	0.001	146±66	2428±638	0.001
	3 сутки	91±17	787±260	0.001	77±35	2024±617	0.001
	4 сутки	62±6	617±258	0.001	52±20	2093±591	0.001
	5 сутки	54±7	968±309	0.001	30±10	2356±711	0.001

\*Примечание: 1 группа – родственная трансплантация почки

2 группа - трансплантация почки от донора с установленной смертью мозга

2а группа- отсроченное восстановление функции трансплантата после трупной пересадки

2б группа – быстрое восстановление функции трансплантата после трупной пересадки



Сравниваемые группы различались по возрасту, поскольку родственная трансплантация чаще выполнялась у детей. В первой группе средний возраст составил  $21.4 \pm 2.1$  лет, во второй -  $35.9 \pm 3.6$  лет ( $p=0.001$ ). Срок ишемии (консервации) при трупных трансплантациях составил в среднем  $836.8 \pm 47.4$  мин, а при родственных - в среднем  $90.5 \pm 2.9$  мин, т.е. был в 9 раз меньше ( $p=0.001$ ).

В 1-е сутки в обеих группах показатель мочевины крови значительно превышал норму, и у больных 2-й гр. он был в среднем в 1.5 раза выше ( $p=0.001$ ), чем во 1-й. У пациентов первой группы показатель мочевины крови постепенно снижался, а во второй группе все время оставался высоким, и к пятым суткам в 2.5 раза ( $p=0.06$ ) превышал таковой в первой группе.

Азот мочевины уже с первых суток у больных с трансплантацией почки от трупа по сравнению с родственными трансплантациями был выше в 2 раза ( $53 \pm 6$  и  $28 \pm 3$  мг%,  $p=0.001$ ). В дальнейшем в группе после аллотрансплантации трупной почки отмечено его незначительное снижение, и к пятым суткам среднее значение этого показателя во второй группе был в 2 раза выше, чем в первой ( $p=0.006$ ), в то время как после пересадки почки от родственного живого донора азот мочевины постепенно снижался до нормальных величин.

Уровень креатинина крови уже с первых суток был повышен в обеих группах, причем этот показатель во второй группе был в 3 раза выше, чем в первой ( $3 \pm 0.3$  и  $9 \pm 1$ ,  $p=0.001$ ). На 2 сутки креатинин крови в группе 2 был выше в 1.2 раза, на 3 и 4 п/о сутки в 3 раза, а на 5 сутки в 5 раза выше, чем в группе 1. У пациентов после родственной трансплантации нормализация среднего показателя креатинина крови произошла к пятым суткам, в то время как после аллотрансплантации трупной почки он оставался высоким в течение всего исследования (различия между группами статистически достоверны на всех этапах

исследования).

Наиболее яркие различия между сравниваемыми группами наблюдались по уровню u-NGAL. У пациентов с трансплантацией от родственного донора среднее значение этого маркера было близко к верхней границе нормы в первые сутки, затем к 5-м суткам снижалось в 2.4 раза. Во второй группе показатель u-NGAL был достоверно выше, чем в первой группе: в первые сутки в 8 раз, на вторые сутки в 8.3 раза, на 3 сутки в 9 раз, на 4 сутки в 10 раз, и на 5 сутки - в 18 раз ( $54 \pm 67$  и  $968 \pm 309$  нг/мл соответственно).

В группах с быстрым (2а) и отсроченным восстановлением функции трансплантата (2б) после трупной пересадки мочевины крови с первых суток достоверно не различались в обеих группах, но затем на 3 и 4 сутки этот показатель был выше в 3 раза в группе 2б ( $p=0.001$ ). В группе 2а уровень мочевины крови к третьим суткам снизился до субнормальных значений, затем отмечена тенденция к некоторому его увеличению. Данные представлены на рис. 2

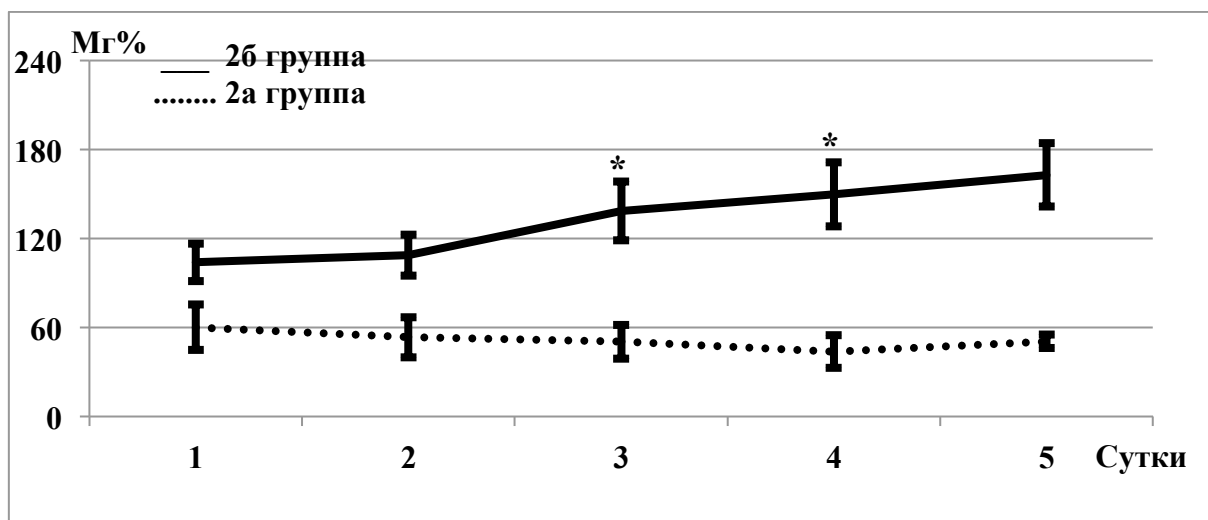


Рисунок 2. Динамика мочевины крови у пациентов после аллотрансплантации трупной почки.

\* $p < 0.005$  между сравниваемыми группами.

На рисунке 3 средний показатель азота мочевины в сыворотке крови на 1 сутки достоверно не различался в обеих группах, однако отмечено его повышение в группе 2б более чем в 2 раза на третьи и 4 сутки ( $p=0.001$ ). К 5-м суткам этот показатель в группе 2а составил в среднем  $38\pm 21$ , а в группе 2б –  $71\pm 10$  мг% ( $p= 0.286$ ).

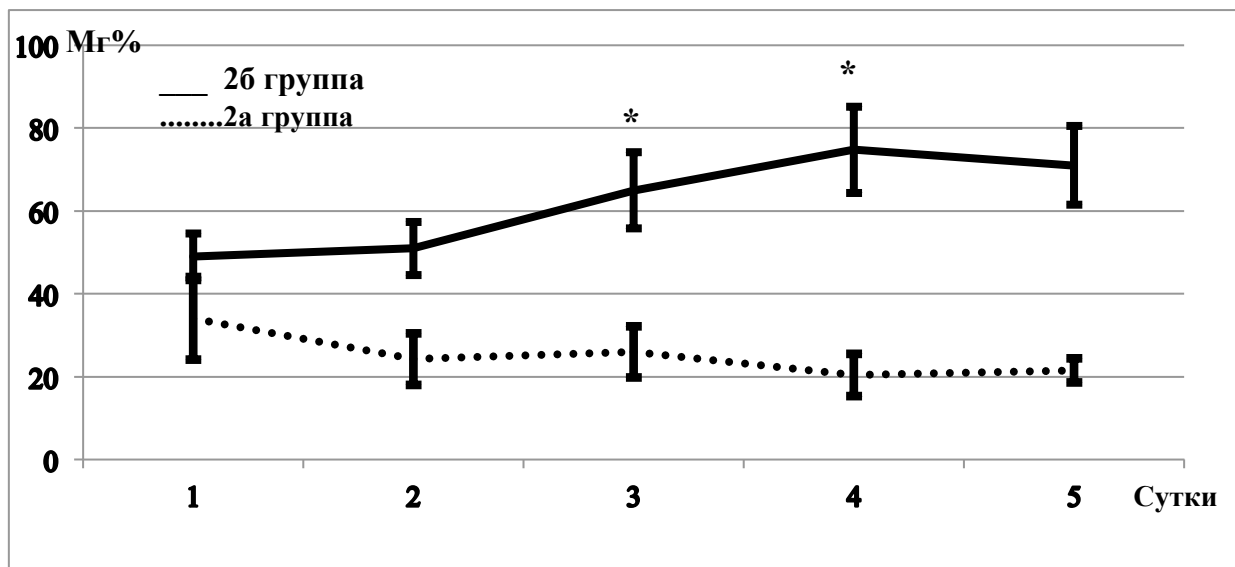


Рисунок 3. Динамика азота мочевины крови после аллотрансплантации трупной почки.

\* $p<0.005$  между сравниваемыми группами.

На рисунке 4 креатинин крови в первые сутки в группе 2б уже был выше в 2,5 раза, чем в группе 2а (в среднем  $8\pm 1$  и  $3\pm 1$  мг%). На 2 сутки у больных группы 2б креатинин крови был выше в 3.7 раз, на 3 сутки в 5 раз, на 4 сутки в 7.1 раз, на 5 сутки в 10 раз выше, чем во группе 2а ( $p=0.001$ ). Нормализация среднего показателя креатинина крови в группе 2а произошла на 3 п/о сутки.

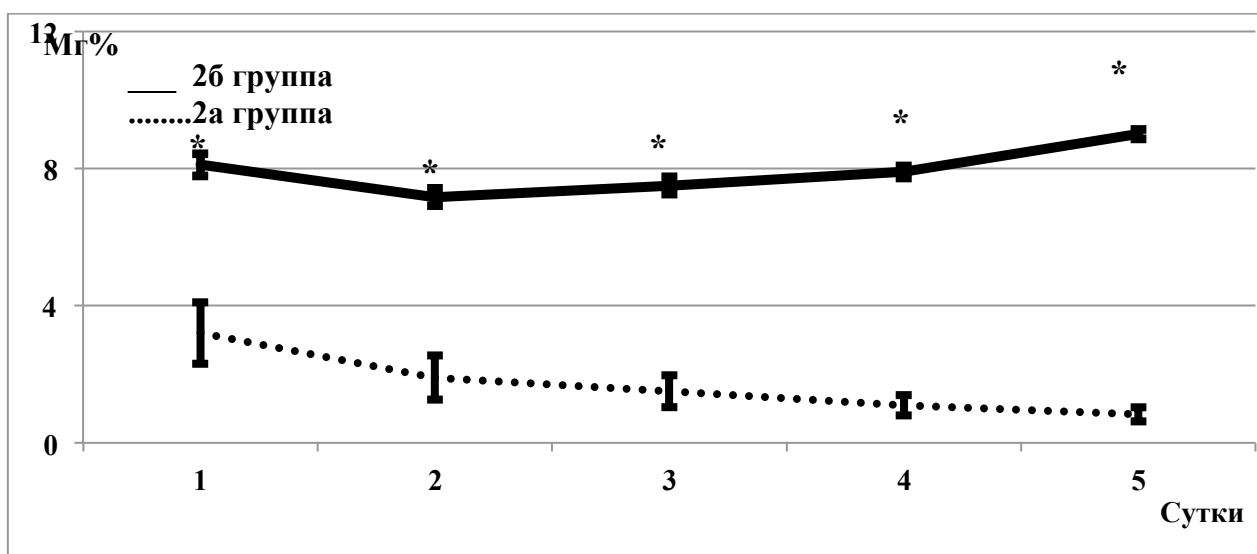


Рисунок 4. Динамика креатинина крови после аллотрансплантации трупной почки.

\* $p < 0.005$  между сравниваемыми группами.

Наиболее выраженные различия между группами сравнения были обнаружены по уровню u- Ngal. В группе 2а в 1-е сутки этот маркер был незначительно выше нормы, но в дальнейшем, начиная со вторых суток, отмечено его снижение до нормальных значений. В группе 2б уже с первых суток его среднее значение было выше в 8 раз, чем в группе 2а ( $285\pm 108$  и  $2275\pm 638$  нг/мл соответственно). В дальнейшем отмечено его нарастание и на 2 сутки этот показатель был в 16 раз, на 3 сутки в 26 раз, на 4 сутки - в 40 раз, а на 5 сутки в 80 раз выше, чем в группе 2а ( $p=0.001$ ).

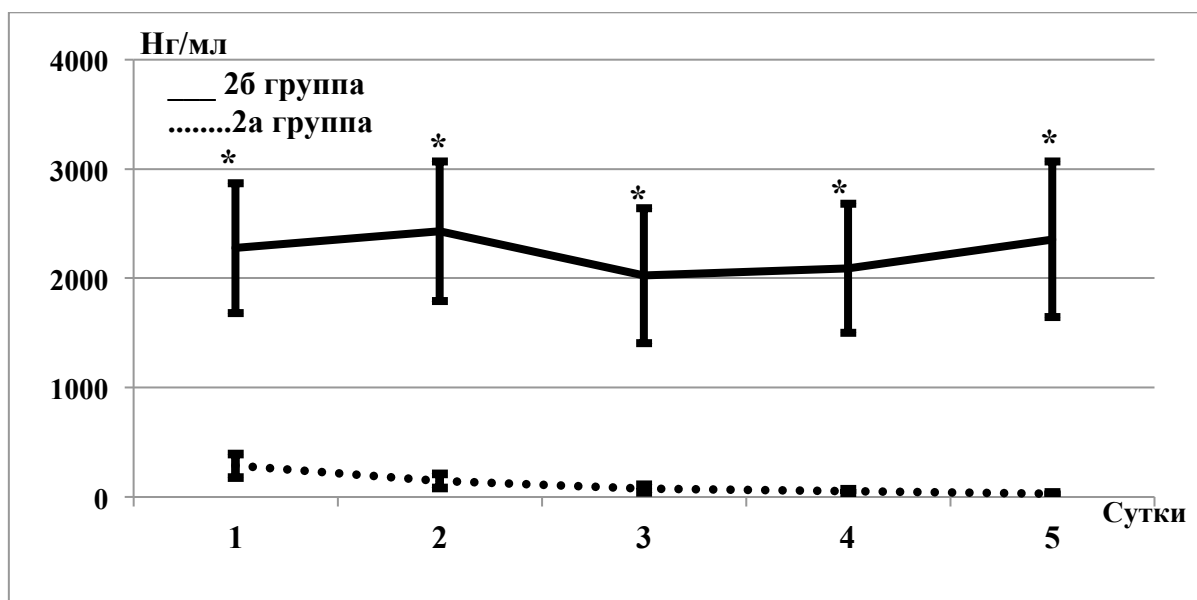


Рисунок 5. Динамика u-NGAL после аллотрансплантации трупной почки.

\* $p < 0.005$  между сравниваемыми группами.

В группе 2б необходимость в проведении сеансов гемодиализа в первую неделю возникла у 10 пациентов, во 2 неделю – у 9 пациентов, на 3 и 4 неделю – у 5 пациентов, на пятую неделю – у 3 больных

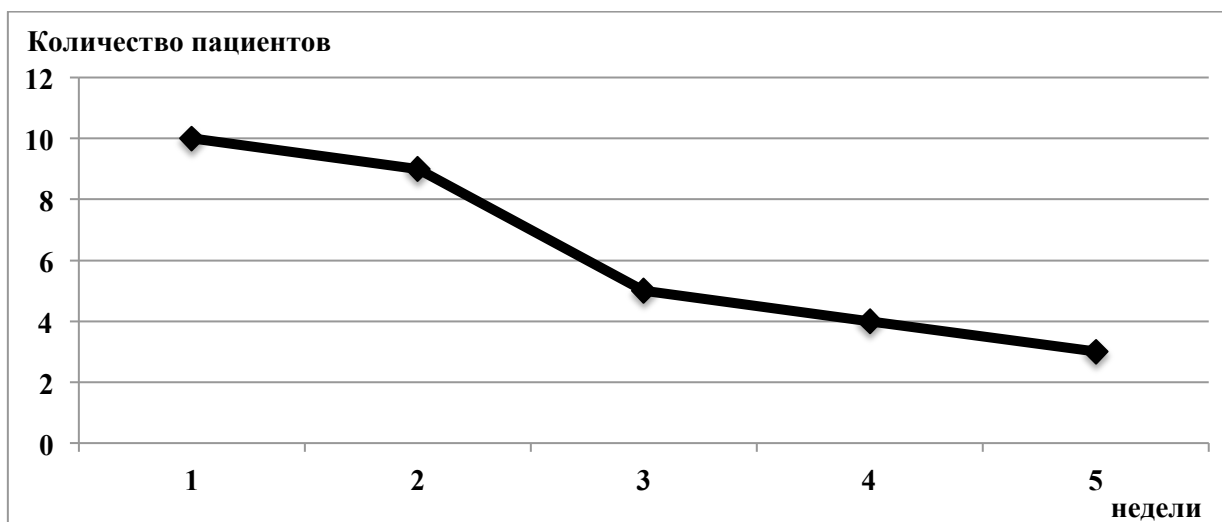


Рисунок 6. Динамика количества больных 2б группы, которым проводились сеансы гемодиализа.

### 3.2 Обсуждение полученных результатов.

В нашем исследовании у пациентов, которым выполняли родственную трансплантацию почки, отмечалась более благоприятная картина исследуемых лабораторных показателей. Поскольку трансплантация почки выполнялась пациентам с терминальной стадией ХПН, высокие значения шлаков крови впервые посттрансплантационные сутки отражали исходное состояние. Нормализация среднего показателя креатинина у них наблюдалась к 5 суткам послеоперационного периода, мочевины крови и азот мочевины крови к этому сроку снизились до субнормальных величин. Положительную динамику шлаков крови можно объяснить восстановлением адекватной функции трансплантата в послеоперационном периоде. Что касается показателя u-NGAL, то в этой группе он был нормальным с 1-х суток посттрансплантационного периода, что свидетельствовало об отсутствии значимых ишемических повреждений трансплантата. Восстановление адекватной функции трансплантата после родственной пересадки почки у всех пациентов проходило без использования заместительной почечной терапии.

Средняя продолжительность ишемии трансплантата при пересадке почки от трупа составила  $836.8 \pm 47.4$  мин, т. е. была в 9 раз более длительной, чем в 1 группе. То, что столь длительный период ишемии сопровождался повреждением эпителия почечных канальцев, подтверждается крайне высокими значениями u-NGAL у пациентов данной группы, превышающими таковые у больных 1 группы в десятки раз, и средний показатель u-NGAL не снижался к 5 суткам посттрансплантационного периода. Это объясняет отсутствие положительной динамики мочевины, креатинина и азота мочевины крови, средние значения которых оставались высокими в течение всего периода наблюдения. Таким образом, наше исследование подтвердило преимущества родственной трансплантации почки, которые обусловлены

отсутствием длительной ишемии трансплантата за счет сокращения сроков консервации, что сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений[85,104,112].

Определение этого маркера позволяет разделить больных, нуждающихся в проведение гемодиализа в течение первой недели и в более поздние сроки (до 3 месяцев), в то время как динамика креатинина крови не может использоваться в качестве диагностического и прогностического критерия восстановления функции трансплантированной почки, так как зависит от многих факторов [62]. Наши наблюдения показали, что у больных с пересадкой трупной почки динамика u- NGAL уже с первых суток посттрансплатационного периода позволяет определить больных, которые нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. У этих пациентов средний уровень маркера u- NGAL l в 14 раз превышал нормальные значения, в то время как в группе сравнения - только в 2 раза. Уже впервые сутки среднее значение u- NGAL в группе 2а, снизилось до нормального, в то время как в группе 2б оставалось крайне высоким (более 2000 нг/мл) в течение всех 5-ти суток. Среднее значение креатинина крови у больных, которым гемодиализ не проводился, достигло нормальных значений к 3-м суткам, показатели азота мочевины и мочевины крови оставались повышенными в течение всего периода наблюдения, однако в значительно меньшей степени, чем во 2б группе. По времени ишемии (консервации) почки группы 2а и 2б значимо не отличались. Однако следует отметить, что истинную ишемию почки при трансплантации от донора с установленной смертью мозга оценить довольно сложно (если вообще это возможно), поскольку зависит не только от срока консервации, но и состояния гемодинамики донора перед забором органа, использования вазопрессоров и их дозы, уровня гемоглобина, состояния кислородтранспортной функции крови и многих других факторов. Учитываю то факт, что u- NGAL позволяет выявить больных с отсроченным восстановлением функции



трансплантата уже по первому анализу, этот маркер может быть рекомендован к использованию в раннем посттрансплантационном периоде, а, возможно, и у донора перед забором органа для определения риска трансплантации.

## Глава IV.

#### 4.1 Острое повреждение почек у больных с синдромом полиорганной недостаточности в раннем периоде после кардиохирургических операций.

В таблице 8 представлены особенности оперативных вмешательств у пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода и с СПОН. В 4 группе объем кровопотери была выше в 1,5 раза, чем в контрольной ( $p=0,001$ ), длительность ИК в 1,7 раза ( $p=0,001$ ), а пережатия аорты - в 1,6 раза ( $p=0,001$ ). Таким образом, основными факторами развития в послеоперационном периоде СПОН были массивная кровопотеря, длительное ИК и ишемия миокарда.

#### Распределение больных по виду оперативного вмешательства.

Таблица 8

Показатели	3 группа (контроль) ( n = 74)	4 группа (СПОН) ( n = 43)	
Возраст (годы)	57.2±1.247	54.3±14.21	0.802
Длительность ИК, (мин.)	95.3±5.9	170±7.1	0.001
Длительность ИМ, (мин.)	64.4±4.18	103±7.2	0.001
Кровопотеря	1676±86.29	2824±120.6	0.001
Операция Дэвида	10 (13,5%)	7(14,%)	0.905
Протезирование восходящей аорты	34 (45%)	9(18%)	0.406
Протезирование нисходящей аорты	26(35%)	15(31%)	0.898
Операция Бентала-де Боно	18(24,3%)	17(35%)	0.434

В таблице 9 представлено распределение больных в зависимости от характера поражения органов и систем у выживших и умерших больных СПОН. При одинаковой частоте дыхательной недостаточности наблюдалась тенденция к большей частоте сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточности. Средний балл по шкале Глазго в группе больных с летальным исходом был в 1.3 раза выше ( $p=0.001$ ). В целом более выраженную тяжесть СПОН у умерших пациентов отражал средний балл по шкале MODS, который был в 1.3 раза выше, чем в группе выживших ( $p=0.001$ ). Кроме того, пациенты значительно различались по шкале RIFLE. У 12% пациентов группы 4а почечная функция была нормальной, 61% больных был отнесен к группе риска, а 27 % - повреждения.

Больные группы 4б распределялись между стадией повреждения и недостаточности, частота которых составляла по 50% (различия по частоте стадии недостаточности в группах выживших и умерших пациентов статистически достоверны -  $p=0.003$ ). Таким образом, можно заключить, что при более выраженной тяжести СПОН больных с летальным исходом отличала более тяжелая степень острого почечного повреждения. Это свидетельствует о важной роли этого осложнения в общей структуре поражения органов и систем при СПОН и неблагоприятном прогнозе интенсивной терапии у данной категории пациентов.

**Поражение органов и систем у выживших и умерших больных при СПОН впервые 3 суток после операции.**

	Группа 4а (выжившие) N=33	Группа 4б (умершие) N=10	p
Дыхательная недостаточность	33(100%)	10(100%)	0.378
Сердечно-сосудистая недостаточность	30(75%)	10(100%)	0.943
Печеночная недостаточность	20(60%)	10(100%)	0.495
ЦНС(шкала Глазго)	11.53±0.3	8.7±0.69	0.001
Почечная недостаточность	29(88%)	10(100%)	0.764
Нарушение толерантности к глюкозе	27(81%)	9(90%)	0.751
ШкалаMODS-2	12.3±0.23	15.9±0.45	0.001
Шкала RIFLE			
Норма	4 (12%)	-	0.654
Риск	20 (61%)	-	0.448
Повреждение	9(27%)	5(50%)	0.569
Недостаточность	-	5(50%)	0.003

В таблице 10 представлены основные показатели, полученные в контрольной группе и при СПОН. По основным биохимическим параметрам на дооперационном уровне эти группы не различались. Вместе с тем, в группе СПОН к 3-суткам п/о периода показатели АСТ крови были в 3 раза, АЛТ в 2.3 раза, а ГГТ крови в - 1,4 раз по сравнению с группой контроля (различия статистически достоверны), что свидетельствует о признаках печеночного цитолиза.

Тенденция к увеличению билирубина наблюдалось уже с первых суток после операции в группе СПОН. До операции этот показатель не различался в обеих группах. Но с первых суток после операции уровень билирубина был выше в 2,6 раза, в группе СПОН, на 3 сутки уже выше в 10 раз, чем в контрольной группе, различия статистически достоверны ( $p=0.001$ ). Средние значения ГГТ, АСТ и АЛТ к третьим суткам у больных с СПОН были выше в 1.4, 3 и 3 раза соответственно. Таким образом, показатели печеночной функции группе с СПОН значимо ухудшались к третьим суткам п/о периода.

Почечная функция в группе пациентов с СПОН была нарушена уже в первые сутки послеоперационного периода. Средний показатель мочевины крови был выше в 6 раз, креатинина крови в 1.5 раза, а u-NGAL в 2 раза по сравнению с контрольной группой. К 3 суткам наблюдалось прогрессирующее ухудшение этих показателей: по сравнению с контролем мочевины крови была выше в 3.2 раза, креатинин - в 1.4 раза, а u-NGAL в 3 раза. Учитывая кратность возрастания по сравнению с другими параметрами отражающими функцию почек, можно заключить, что этот параметр является наиболее чувствительным в диагностике ОПП (таблица 3 - группы контроля и СПОН).

По основным биохимическим показателям, полученные в группе выживших (группа 4а) и группе умерших (группа 4б) показано, что в первые сутки п/о в группе 4б уровень АСТ был выше в 2 раза, креатинина

крови в 1.5 раза и  $\alpha$ -NGAL в 4.4 раза, чем в группе 4а (различия достоверны). К 3 суткам нарушение почечной и печеночной функции в группе 4б прогрессировали. В этой группе уровень АСТ был в среднем выше 2 в раза, АЛТ в 1.9 раз, ЩФ в 1,5 раза. По показателям общего и прямого билирубина и альбумина различия были статистически не достоверны. Что касается показателя почечной функции, то уровень креатинина в группе 4б на 3 сутки был достоверно выше в 1.4 раза, а мочевины в 1.6 раз. Наиболее значимы были различия по уровню NGAL, который в группе умерших был выше в 7 раз, чем в группе сравнения ( $p=0.001$ ).

Таблица 10.

**Биохимические показатели, полученные у больных с неосложненным течением послеоперационного периода (3гр.), СПОН (4 гр.), выживших (4а гр.) и умерших (4б гр.) от СПОН.**

Показатель (норма)		Группа 3	Группа 4	Р	Группа	Группа	р
		контроль №=74	СПОН №=43		4а	4б	
		М±m	М±m		СПОН №=33	СПОН №=10	
		М±m	М±m		М±m	М±m	
Билирубин общий, N до 20 мкмоль/л	Исход	11±1	13±5	0.620	11±5	16±1	0.569
	1 сутки	15±1	31±8	0.001	24±4	37±8	0.133
	3 сутки	9±1	70±18	0.001	55±1	85±18	0.004
Билирубин прямой, N до 3.4 мкмоль/л	Исход	2±0.2	2.5±0.5	0.666	2,5±1	2±1	0.795
	1 сутки	3±0.1	27±0.5	0.084	25±0.7	28±5	0.316
	3 сутки	4±0.3	37±0.9	0.001	30±0.4	43±11	0.034
Общий	Исход	70±2	67±2.3	0.344	68±1.9	67±2.4	0.979

белок, N67-87 г/л	1 сутки	57±2	47±2	0.56	50±2	45±2	0.175
	3 сутки	60±2	49±2	0.001	55±2	42±2	0.001
Альбумин, N34-50 г/л	Исход	40±2	44±1	0.146	45±1.2	43±1.3	0.391
	1 сутки	63±4	37±2	0.167	39±1	33±2	0.170
	3 сутки	66±3	31±1	0.076	32±2	29±2	0.361
ГГТ N до 50 е/л	Исход	40±2	35±1.4	0.081	36±1	35±1	0.603
	1 сутки	63±4	100±4	0.001	69±5	133±7	0.001
	3 сутки	66±3	92±6	0.001	79±6	106±3	0.02
ЩФ N до 306 е/л	Исход	150±10	143±7	0.342	148±7	138±7	0.459
	1 сутки	170±14	181±8	0.259	162±8	199±8	0.020
	3 сутки	161±11	247±9	0.004	190±9	300±9	0.001
АЛТ N до 40 е/л	Исход	25±1	22±7	0.565	23±2	21±4	0.640
	1 сутки	37±3	70±4	0.001	42±6	97±8	0.001
	3 сутки	38±3	89±37	0.075	61±9	117±37	0.04
АСТ N до 40 е/л	Исход	22±1	30±4	0.017	26±2	33±4	0.107
	1 сутки	39±4	102±16	0.006	68±9	137±32.3	0.006
	3 сутки	45±3	137±54	0.028	88±14	186±49	0.01
Креатинин крови N 63-132 мкмоль/л	Исход	44±4	71±5	0.001	53±11	88±18	0.121
	1 сутки	115±9	168±11	0.001	133±10	203±35	0.01
	3 сутки	133±9	174±14.1	0.001	141±12	205±36	0.034
Мочевина крови N 1.7-8.3 ммоль/л	Исход	2±0.1	3.2±0.6	0.075	3±0.4	3±1	0.737
	1 сутки	2±0.3	12±3	0.001	10±1	15±2	0.02
	3 сутки	4±0.3	18±1	0.001	12±1.2	20±1	0.001
u-NGAL N до 130 нг/мл	Исход	26±7	32±15	0.663	26±9	39±5	0.441
	1 сутки	54±10	160±16	0.001	59±14	262±35	0.001
	3 сутки	68±13	279±72	0.001	70±22	487±54	0.001

Результаты измерения u-NGAL, полученные у больных СПОН при различных стадиях ОПП по шкале RIFLE, представлены в таблице 11.

В группе больных, имевших стадию повреждения, среднее значение этого маркера было выше верхней границы нормы (130 нг/мл) и составило  $170 \pm 46$  нг/мл, тем не менее, летальность у этих пациентов составила 36%. У пациентов, умерших на фоне СПОН и имевших стадию недостаточности, средние значения u-NGAL были в 19 раз выше (среднее значение – 3245 нг/мл), чем в стадии повреждения. Летальность в этой группе составила 100%. У больных СПОН и нормальной функцией почек, а также у пациентов, имевших стадию риска, полученные цифры u-NGAL были невысокими и составили в среднем  $16 \pm 5$  и  $30 \pm 7$  нг/мл. Летальных исходов в этих группах не было.

**Таблица 11.**

**Значения u-NGAL и показатель летальности, полученные у больных с СПОН разных стадиях ОПП по шкале RIFLE.**

Шкала RIFLE	u-NGAL(нг/мл)	Летальность
Норма N =4	$16 \pm 5$ *	-
Риск N=20	$30 \pm 7$ **	-
Повреждение N=14	$170 \pm 46$ ***	5(36%)
Недостаточность N =5	$3245 \pm 1055$	5(100%)

Примечание:

\* - Норма – риск  $p=0.169$

\*\* - Риск - повреждение  $p=0,001$

\*\*\* - Повреждение недостаточность  $p=0.001$



### **Обсуждения полученных результатов.**

Проведенное исследование показало, что к основным факторам, способствующим развитию полиорганной недостаточности в ранние сроки после операции у кардиохирургических больных относятся длительный период ИК, ишемии миокарда и большой объем кровопотери, что соответствует данным, полученным другими авторами [1,4]. Однако в нашем исследовании при сравнении групп выживших и умерших больных СПОН достоверных различий по этим показателям получено не было. Таким образом, особенности операции - такие как длительность ИК и пережатия аорты и объем кровопотери определяют риск развития СПОН, но не влияют на его исход. В целом, тяжесть СПОН у умерших пациентов была значительно более выраженной и средний балл по шкале MODS-2 у них был в 2 раза выше, чем в группе выживших больных. Последний факт можно объяснить присоединением метаболической энцефалопатии на фоне выраженной почечной и печеночной недостаточности.

Согласно современным представлениям о СПОН, поражение органов и систем у больных с этим осложнением происходит параллельно. Степень повреждения различных органов может различаться, что в значительной мере зависит от их исходного состояния и функциональной способности[11]. При анализе динамики биохимических показателей в общей группе больных с СПОН и в контрольной группе нами отмечено отставание нарушения печеночной функции от темпа развития острого почечного повреждения. Мочевина, креатинин крови и  $\alpha$ -NGAL значимо превышают таковые в контрольной группе уже в 1 сутки п/о периода, после чего к 3-им суткам наблюдается дальнейшее их повышение, в то время как признаки нарушения печеночной функции были значимыми только к 3-м п/о суткам. Изучение структуры полиорганной недостаточности у выживших и умерших пациентов с СПОН показало, что достоверные различия у них наблюдаются по степени выраженности ОПП

по шкале RIFLE. Так в группе 4а у 61% диагностирована стадия риска, а стадия повреждение лишь у 27% больных. У половины пациентов с летальным исходом наблюдалась стадия повреждения, а у второй половины больных из группы 4б – стадия недостаточности (различия по частоте стадии недостаточности, составившей в группе умерших от СПОН 50%, статистически достоверны -  $p=0.003$ ). Известно, что возрастание тяжести ОПП по шкале RIFLE соответствуют увеличению летальности больных. Hoste и соавт. сообщили, что у больных в стадии риска по шкале RIFLE летальность составляет 8,8%, в стадии повреждения -11,4%, а при недостаточности летальность достигает 26,3%. С другой стороны, у больных, не имеющих ОПП, летальность составляет лишь 5,5%[10]. Таким образом, наши данные подтверждают мнение других исследователей о том, что появление выраженного ОПП у больных с СПОН свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Долгосрочные наблюдения за этими пациентами показали, что у выживших больных наблюдается существенная инвалидизация и примерно 33% из них проводят продленную заместительную почечную терапию, а 28 % требуют длительного наблюдения в стационаре[103]. ОПП является частым осложнением критических состояний и это связано с высоким уровнем летальности [75,114,129,135]. ОПП, при которой требуется проведение ЗПТ, наблюдается приблизительно у 6%, но госпитальная летальность у этих больных достигает 45-60%[2,36,127,129]. Прогнозирование исхода в этой селективной группе высокого риска затруднительно, в связи с отсутствием соответствующих информативных биомаркеров и ограниченными возможностями применяемых больных систем оценки тяжести состояния [18,100,104,119,121] Следовательно, определение специфических биомаркеров, позволяющих прогнозировать исходы заболевания в этой популяции пациентов являются одной из актуальных проблем нефрологии у критических больных. В нашем исследовании показано, что при развитии синдрома полиорганной недостаточности у

умерших пациентов отмечается прогрессирующее повышение показателей мочевины и креатинина крови, в то время как у выживших они остаются в пределах нормальных значений. Динамика u-NGAL у больных, умерших от синдрома полиорганной недостаточности, характеризовалась неуклонным повышением (к 3-м суткам послеоперационного периода он был в 5 раз выше, чем в контрольной группе), в то время как средние значения мочевины и креатинина крови были повышены в 1.7 и 1.5 раза. Значения u-NGAL существенно возрастали по мере ухудшения почечной функции при оценке с помощью шкалы RIFLE. На стадии повреждения средний показатель этого маркера достигал 170 нг/мл, а на стадии недостаточности - 3245 нг/мл, а показатель летальности составил соответственно 36% и 100%. Следовательно, прогрессирующее нарушение почечной функции при СПОН у кардиохирургических больных является признаком неблагоприятного прогноза. Значения маркера u-NGAL, которые прогрессивно возрастают у пациентов с СПОН, являются наиболее сильным показателем тяжести острого почечного повреждения и неблагоприятного исхода лечения у данной категории пациентов. Согласно данным литературы, NGAL является биомаркером, уровень которого коррелирует с тяжестью и исходами ОПП[18]. В исследовании Naase-Fielitz A. и соав., 2009 показано, что уровень сывороточного NGAL является независимым прогностическим критерий 28 дневной летальности. Этот показатель также коррелировал с выраженностью СПОН по шкале SOFA. [14,62,64].

При ROC-анализе был определен критический уровень сывороточного Ngal перед началом заместительной почечной терапии, составляющий 360 нг/мл. Данное исследование показало существенную значимость сывороточного NGAL как специфичного биомаркера, позволяющего прогнозировать исходы лечения у больных в критическом состоянии с синдромом полиорганной дисфункции [51]. В нашем исследовании в группе пациентов со стадией недостаточности по шкале

RIFLE, умерших на фоне СПОН, средние значения  $u$ -NGAL были близки к полученным у пациентов после трупной пересадки почки, у которых отмечалась длительная ишемия трансплантата, что было обнаружено нами в более ранних исследованиях[2].

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали полезность раннего определения динамики  $u$ -NGAL для диагностики и оценки тяжести клинического течения ОПП и СПОН у кардиохирургических пациентов.

#### **4.2 Влияние времени начала заместительной почечной терапии на результаты лечения СПОН у кардиохирургических больных.**

При сравнительном анализе в группах больных с ранним (до 24 часов) и поздним (более 24 часов) началом ЗПТ обнаружено, что исследуемые группы достоверно не различались по антропометрическим данным, объему периоперационной кровопотери, времени искусственного кровообращения, а также степени тяжести состояния и количеству пораженных органов. Однако перед началом процедуры выявлены различия в стадии острого почечного повреждения при позднем начале ультрагемодиализации. Эти данные представлены в таблице 12.

**Таблица 12**

**Клиническая характеристика больных с ранним и отсроченным началом УГДФ.**

<b>Параметр</b>	<b>5-я группа N=28</b>	<b>6-я группа N=23</b>	<b>P</b>
Средний возраст	55.7±2.2	60.1±1.7	0.1
APACHE	23.2±0.6	23±0.8	0.8

MODS	12.3±0.6	12.4±0.3	0.9
Количество пораженных систем	4.5±0.1	4.6±0.1	0.5
Кровопотеря, мл	2814±326	2974±403	0.8
Время ИК, мин	177.9±14.7	147.7±8,4	0.1
Время ИМ, мин	99.5±8.7	96.8±6.7	0.8
Стадия «повреждения» по классификации RIFLE	24(85.7%)	10(43.5%)	0.1
Стадия «недостаточность» по классификации RIFLE	4(14.3%)	13(56.5%)	0.03

В таблице 13 показано, что при анализе имеющихся данных выявлена тенденция к сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких и времени пребывания в отделении интенсивной терапии, а также достоверное ( $p=0.03$ ) снижение показателя 28-ми дневной летальности, который при раннем начале ЗПТ составил 14%, а при отсроченном проведении УГДФ - 57%. Кроме того, при отсроченном начале экстракорпоральной детоксикации частота потери почечной функции с развитием хронического заболевания почек и необходимости в длительном программном гемодиализе была в 5.6 раз больше ( $p=0.044$ ).

Таблица 13

**Основные результаты лечения больных СПОН в зависимости от времени начала ЗПТ**

Параметр	5-я гр. N=28	6-я гр. N=23	P
28-Дневная летальность	4(14%)	13(57%)	0.03

«Потеря» функции почки по RIFLE(потребность в длительной ЗПТ)	2(7%)	9(39%)	0.044
Койко-день в ОРИТ	15.2±3	23.5±4.1	0.1
Продолжительность ИВЛ, час	75±12.2	116.4±19.5	0.07

Мы провели анализ основных причин смерти пациентов сравниваемых групп, показавший преобладание вторичных инфекционных осложнений в группе с поздним началом УГДФ, что объясняется сохраняющимися признаками системного воспалительного ответа и прогрессированием полиорганной недостаточности (Табл. 14).

Таблица 14

**Основные причины летальных исходов у пациентов сравниваемых групп**

Причина смерти	5-я гр. N=4	6-я гр. N=13	P
<b>Вторичные инфекционные осложнения</b>	0	10(76.9%)	0.271
<b>Прогрессирование СПОН</b>	2(50%)	1(7.7)	0.2
<b>Острая сердечная недостаточность</b>	2(50%)	2(15.4%)	0.660

Учитывая существенные различия в результатах лечения, полученные в сравниваемых группах, можно заключить, что шкала RIFLE

может использоваться в комплексной оценке показаний к ЗПТ, которую необходимо начинать на стадии повреждения.

### **4.3 Обсуждение полученных результатов**

Согласно полученных нами данных, начало проведения заместительной почечной терапии в течение 24 часов от развития СПОН позволяет улучшить результаты лечения, о чем свидетельствует тенденция к сокращению продолжительности ИВЛ, пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, и достоверное снижение вероятности развития хронической почечной недостаточности и показателя 28-дневной летальности.

Таким образом, комплексный подход с использованием лабораторных и клинических данных позволяет определять показания к проведению заместительной почечной терапии, а своевременное ее начало способствует значимому улучшению результатов лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Определение содержания в моче нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина (u-NGAL) является высоко информативным маркером ишемического повреждения почки при ее трансплантации. В связи с длительной ишемией органа при трансплантации почки от донора с установленной смертью мозга уровень u-NGAL у этих пациентов значимо выше, чем при трансплантации почки от живого родственного донора.
2. Динамика u-NGAL у пациентов после трансплантации почки от донора с документированной смертью мозга позволяет определить и пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата и необходимостью проведения заместительной почечной терапии уже на ранних сроках послеоперационного периода.
3. Выраженные нарушения почечной функции при СПОН у кардиохирургических больных являются признаком неблагоприятного прогноза. При развитии СПОН у кардиохирургических пациентов нарушения функции почек опережают ухудшение печеночной функции. Значения маркера u-NGAL, которые прогрессивно возрастают у пациентов с СПОН, являются наиболее сильным показателем тяжести острого почечного повреждения и неблагоприятного исхода лечения у данной категории пациентов.
4. Шкала нарушений почечной функции RIFLE и определения u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН может использоваться в комплексной оценке показаний к заместительной почечной терапии, которую необходимо начинать на стадии повреждения.
5. Проведение заместительной почечной терапии в течение 24 часов от развития СПОН позволяет улучшить результаты лечения, о чем свидетельствует тенденция к сокращению продолжительности ИВЛ, пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, и достоверное снижение вероятности развития хронической почечной недостаточности и показателя 28-дневной летальности.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Биомаркер u-NGAL, определяемый в динамике, является высокоинформативным показателем, позволяющим диагностировать у пациентов ОРИТ острое почечное повреждение на ранних стадиях.
2. Наряду с другими биохимическими и клиническими данными значения u-NGAL, следует включать в комплексные протоколы диагностики ОПП, в оценки эффективности ее лечения и прогнозирования исходов интенсивной терапии.
3. Определение u-NGAL в первой порции мочи после трансплантации почки дает возможность выделить пациентов высокого риска отсроченного восстановления функции трансплантата. Полученные данные дают возможность рекомендовать использование шкалы RIFLE и результатов анализа u-NGAL при определении показаний к проведению заместительной почечной терапии.
4. Прогрессивно возрастающее значение u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН является показателем неблагоприятного прогноза.
5. Шкала нарушений почечной функции RIFLE и определения u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН необходимо использовать в комплексной оценке показаний к заместительной почечной терапии, которую следует начинать на стадии повреждения, при значениях, превышающих верхнюю границу нормы (130 нг/мл).

**Список литературы:**

1. Бабаев М.А. Еременко А.А., Дземешкеевич С.Л, Минболатова Н.М. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, *Хирургия*. 2013; 2: 119-123
2. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. *Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии* М. 2009
3. Еременко А.А. Синдром полиорганной недостаточности. В кн.под редакцией Бунатяна А. А., Трековой Н. А. *Руководство по кардиоанестезиологии* М. МИА, 2005: 648-651.
4. Еременко А.А., Бабаев М.А, Винницкий Л.И., Бунатян К.А. Причины возникновения СПОН при кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*.2010;6:(3):59-64.
5. Зокоев А.К., Каабак М.М. Изолированная и сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы. *Дисс.док.мед. наук*, М. РНЦХ, РАМН, 2010
6. Каабак М.М. Послеоперационное лечение реперфузионного повреждения трансплантированной почки: новый взгляд на патогенез реперфузионной травмы. *Дисс. док.мед.наук*, М. НИИТи ТО, 2003
7. Каабак М.М., Зокоев А.К., Морозова М.М., Ильинский И.М.. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. *Нефрология и диализ*. 2002;4(4):250-255.
8. Келлум Д., Сингбартл К. Экстракорпоральная детоксикация в интенсивной терапии. Взгляд в 2020 год. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. *Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии*. М:НЦССХим. А.Н. БакулеваРАМН, 2009: 457-467

9. Копылова Ю.В. , Поз Я.З. Строчков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г. Острое повреждение почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12(1):100-110.
10. Колесников С.В, Борисов А.С. Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2013 ;15(3).
11. Колесников С.В., Борисов А.С. Сравнительная оценка мочевого NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании неблагоприятных исходов острого почечного повреждения у кардиохирургических больных пожилого возраста. *Нефрология и диализ*. 2013 ;15(3):184-190
12. Плющ М.Г., Ярустовский М.Б., Абрамян Е.И., Подщеколдина О.О. Нейтрофильный желатиназа - ассоциированный липокалин - биомаркер для диагностики острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах. Бюллетень НЦССХ им.Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания 2012;53-59.
13. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Эфферентное лечение критических состояний // *Общая реаниматология*. 2012;8 (4):30-41.
14. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Марухов А. В. Предупреждение развития синдрома полиорганной недостаточности в ферментативной фазе тяжёлого острого панкреатита // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; (9):1;58-62.
15. Ярустовский М.Б. Современные технологии экстракорпоральной терапии в лечении полиорганной недостаточности // *Здравоохранение и медицинская техника*. 2006. 4:46-48.
16. Abosaif N.Y., Tolba Y.A., Heap M., et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1038–1048

17. Ali T., Khan I., Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: A Comprehensive Population-Based Study *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18: 1292-1298.
18. Astiz M. E. Pathophysiology and Classification of Shock States. In: Vincent Jean-Louis, Abraham E., More F. A., Kochanek P. M, Fink M. P. *Textbook of Critical Care*. Part 4 Cardiovascular. 2011; 680-681
19. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Malyszko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M., Lawnicki S., Szmitkowski M., Dobrzycki S.: Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007, 30:408-415.
20. Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R.: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(4): 1203-1210.
21. Bataille A., Abbas S., Semoun O., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation* 2011; 92:1024-30.
22. Behrend T., Miller S.B. Acute renal failure in the cardiac care unit: Etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int.* 1999;56:238-243
23. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P.: 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. *Crit Care*. 2004; 8(4):204-212.
24. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Grenier F., Workman R., Syed H., Ali S., Barasch J., Devarajan P.: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:665-673.

25. Birgens H., Henrickson J., Matzen P., et al.: The shock liver: Clinical and biochemical finding in patients with centrilobular liver necrosis following cardiogenic shock. *Acta Med Scand.* 1978; 204:417-423.
26. Blantz R.C.: Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 1998;53:512-523.
27. Brivet F.G., et al.: Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996; 24:192-198.
28. Carvounis C.P., Nisar S., Guro-Razuman S.: Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:2223-2229
29. Chertow G.M., Soroko S.H., Paganini E.P., Cho K.C., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Mehta R.L.: Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120-1126.
30. Chertow G.M., et al.: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998 ;104:343-348
31. Coca S.G., Bauling P., Schiffner T. et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49:517-523.
32. Coll E., Botey A., Alvarez L, Poch E., Quintó L., Saurina A., et al.: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(1): 29-34.
33. Conger J: Does hemodialysis delay recovery from AKI?. *Semin Dialysis.* 1990;3:146-148.
34. Corwin H.L., Schreiber M.J., Fang L.S.: Low fractional excretion of sodium: Occurrence with hemoglobinuric- and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1984;144:981-982

35. Cowland J.B., Borregaard N.: Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997, 45:17-23.
36. Charlton J.R., Portilla D, Okusa M.D. A basic science view of acute kidney injury biomarker. *Nefrol Dial Transplant.*2014; 29:1301-1311
37. Cruz D.N., Bolgan I., Perazella M.A., Bonello M., de Cal M., Corradi V., et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) Investigators: North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):418-425.
38. Cruz D.N., de Cal M, Carzotto F. et all. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.*2010; 36:444-451.
39. Cummings B.S., Schnellmann R.G.: Pathophysiology of nephrotoxic cell injury. *Schrier RDiseases of the Kidney and Urinary Tract.*8th ed Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. 2007; 962-985
40. Daure E., Belanger Marie C., Beauchamp G., Lapointe C. Elevation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in non-azotemic dogs with urinary tract infection. *Research in Veterinary Science*, 2013.
41. De Backer D., Creteur J., Dubois M., et al.: Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004;147: 91-99.
42. De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., et al.: Microvascular blood flow is altered in sepsis. *Am J Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
43. de Geus H.R., Woo J.G., Wang Y. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on admission to the intensive care accurately discriminates between sustained and transient acute kidney injury in adult critically ill patients. *Nephrol Extra.* 2011; 1:9-23.

44. de Mendonca A, et al.: Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915-921.
45. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M.M., Barasch J., Devarajan P.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007;11: 127.
46. Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:3737-3743
47. Devireddy L.R., Hart D.O., Goetz D.H. et al. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell.* 2010; 141:1006–1017
48. Dietch E.A., Xu D., Kaise X.: Role of the gut in the development of injury and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci.* 2006;11:520-528.
49. Doi K., Negishi K., Ishizu T. et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39:2464-2469
50. Douma C.E., Redekop W.K., van der Meulen J.H., van Olden R.W., Haeck J., Struijk D.G., Krediet R.T.: Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:111-117.
51. Endre Z., Picrering J., Walker R. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function// *Kidney Int.* 2011; 79(10):1119-1130
52. Esson M.L., Schrier R.W.: Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med.* 2002;137:744-752.
53. Fang L. S., et al.: Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1980;140:531-533.
54. Feest T.G., Round A., Hamad S.: Incidence of severe acute renal failure in adults: Results of a community based study. *BMJ.* 1993;306:481-483.

55. Fiaccadori E., et al.: Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int.* 2000;58:283-292.
56. Fio T.H., Smith K.D., Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004; 432: 917–921.
57. Fjaertoft G, Foucard T., Xu S., Venge P.: Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94:661-666.
58. Gens G., Avci B. Et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Septic Preterm Babies:A Preliminary Study. *Am.J. Perinatol.*2012.
59. Gettings L.G., Reynolds H.N., Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intens. Care Med.*1999; 25: 805-813
60. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:1012-24.
61. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Ma Q., Bennett M.R., Mockel M., Matalanis G., Dragun D., Haase-Fielitz A.: Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:124-130.
62. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., Bennett M., Story D., Matalanis G., Frei U., Dragun D., Haase M.: The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 11(24); 3349-3354
63. Haase-Fielitz A., Haase M., Bellomo R.: Instability of urinary NGAL during long-term storage. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:564-565.
64. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin –positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57:1752-1761.



65. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplan.t* 2011;16:90-8.
66. Hall I.E., Yarlagadda S.G., Coca S.G., Wang Z., Doshi M., Devarajan P., Han W.K., Marcus R.J., Parikh C.R.: IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010, 21:189-197
67. Hall IE, Doshi MD, Poggio ED, Parikh CR. A comparison of alternative serum biomarkers with creati- nine for predicting allograft function after kidney transplantation. *Transplantation* 2011;91:48-56
68. Hall I. E., M.D. Doshi, P.P. Reese, R. J. Marcus, H. Thiessen- Philbrook, and C. R. Parikh, «Association between peritransplant kidney injury biomarkers and 1-year allograft outcomes». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2012; 7(8):1224–1233.
69. Halstenberg W.K., Goormastic M., Paganini E.P.: Utility of risk models for renal failure and critically ill patients.Semin Nephrol. 1994;14:23-32.
70. HanW., et al.: Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury.Kidney Int. 2002;62:237-244
71. Han W., Wagener G., Zbu Y. et al.: Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery// *Clinn.J. Am Soc. Nephrol.* 2009;4(5):873-882.
72. Herget- Rosenthal S.: One step forward in the early detection of acute renal failure.*Lancet.* 2005;365(9466):1205-1206
73. Hirsch R., Dent C., Pfriem H., Allen J., Beekman R.H., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M., Devarajan P.: NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22: 2089-2095.
74. Hollmen M. E. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney International.* 2011; 79: 89–98
75. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with

- hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*.2006;10(3):73-76.
76. Hsu C.Y., Ordoñez J.D., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Go A.S. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74(1):101-107.
77. Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., Schusterschitz N., Moreno R., Druml W., Metnitz P.G.: Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-1702.
78. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., et al.: Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*.2009;119(4):495-502.
79. Kaufman J, et al.: Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991;17:191-198.
80. Kellum J.A., Bellomo R., Mehta R., Ronco C. Blood Purification in Non-Renal Critical Illness . *Blood Purif*. 2003; 21:6–13
81. Kellum J.A., Mehta R.L., Levin A. et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process . *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 2008;3:887-894.
82. Kinsey G., Okusa M: Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;109:102-107
83. Kirschenbaum L, McKevitt D., Rullan M., et al.: The importance of platelets and fibrinogen in neutrophil-endothelial cell interactions in septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1904-1909
84. Kjeldsen L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425-10432
85. Klausen P., Niemann C.U., Cowland JB, Krabbe K., Borregaard N.: On mouse and man: neutrophil gelatinase associated lipocalin is not involved in apoptosis or acute response. *Eur J Haematol* 2005, 75:332-340.

86. Klijn E, Uil D, Bakker J, Ince C: The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med*.29:643-6542008
87. Koyner J. L., Bennett M. R., Worcester E. M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008; 74 (8): 1059–1069.
88. Kümpers P., Hafer C., Lukasz A., Lichtinghagen R., Brand K., Fliser D., Faulhaber-Walter R., Kielstein J.T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2010; 14(1): 9.
89. Kusaka M., Kuroyanagi Y., Mori T., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 2008;17:129-34.
90. Lameire N., Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Crit. Care*. 2004;.10:468-475.
91. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R.: Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365(9457):417-430
92. Lanone S., Taille C., Boczkowski J., et al.: Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* .2005;31:1611-1617.
93. Lebkowska U., Malyszko J., Lebkowska A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc* 2009; 41:154-7.
94. Levin A., Warnock D.G., Mehta R.L., et al.: Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis*. 2007;30(5)373-376
95. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I.: The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA*. 1996;275:1489-1494
96. Liaño F., Pascual J.: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-818

97. Liano F., et al.: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:16-24
98. Ling W., Zhaohui N., Ben H., Leyi G., Jianping L., Huili D., Jiaqi Q.: Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108:176-181.
99. Liu K.D., Himmeifarb J., Paganini E. et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:915-919.
100. Maccariello E., Soares M., Valente C., Nogueira L., Valenca R.V., Machado J.E., Rocha E: RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007, 33:597-605.
101. Malyszko J., Malyszko J.S, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic kidney disease patients and renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2009; 41:158-61.
102. Martenson J., Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014; 37: 304-310
103. McCullough P.A.: Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008;109(4):61-72.
104. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):31.
105. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., Savage B.R., Himmelfarb J., Ikizler T.A., et al.: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-1621.
106. Miller T.R., et al.: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: A prospective study. *Ann Intern Med.* 1978;89:47-50.

107. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K., Shao M, Bean J., Mori K., Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase- associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231-1238.
108. Mishra J., Ma Q., Kelly C., *et al.* Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21:856-63.
109. Mori K, Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J.,*et al.* Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115:610–621
110. Munoz C., Carlet J., Fitting C., *et al.*: Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest.* 1991;88:1747-1754.
111. Nash K., Hafeez A., Hou S.: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-936.
112. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J., Sise M.E., Canetta P.A., Barasch N, Buchen C, Khan F., Mori K., Giglio J., Devarajan P, Barasch J: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148:810-819.
113. Ojo A. O., Wolfe R. A., Held P. J., Port F. K., and Schmodder R. L.. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*1997; 63(7), 968–974.
114. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M., Bogatsch H., Reinhart K., Frei U., Eckardt K.U., Loeffler M., John S.: Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:904-909.
115. Ostermann M., Chang R.W.: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1837-1843 2007
116. Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z, Chertow G.M., Crowley S.T., Choudhury D, Finkel K, Kellum J.A., Paganini E., Schein R.M., Smith M.W., P:

Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008, 359:7-20.

117. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L.: Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3046-3052
118. Pépin M.N., Bouchard J., Legault L., Éthier J.: Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:566-573.
119. Ricci Z., Villa G. and Ronco C. Management of AKI: the role of biomarkers. In the book Vincent J.L. *Annual update in intensive care and emergency medicine* 2015; 367-373
120. Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.: Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1555
121. Rosner M.H., Okusa M.D.: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(1):19-32
122. Schmidt-Ott K.M. , Mori K. , Li J.Y., Kalandadze A. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 407–413.
123. Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A.: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114(1):5-14
124. Shapiro S.R., Bennett A.H.: Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol.* 1976;115:136-140
125. Schrier R.W., Edelstein C.L.: Acute Kidney Injury: Pathogenesis, Diagnosis and Management. Schrier R.W. *Renal and Electrolyte Disorders. 7th ed Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia* .2010;325-388
126. Shapiry N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;56:52-59.

127. Sharshar T., Gray F., Porn F., et al.: Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med.*2002;30:2371-2375
128. Shimizu-Tokiwa A., Kobata M., Kobayashi N., ShouI., Funabiki K., et al.: Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron.* 2002;92(1):224-226.
129. Silvester W., BellomoR., Cole L.: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.* 2001;29:1910-1915
130. Sirota J.C., Klawitter J., and Charles L. Edelstein Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Journal of Toxicology Volume.* 2011:10
131. Sirota J., Walsber A.,Faubel S. et al. Urine IL-18,NGAL, IL-18 and serum IL-18 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation// *BMC Nephrol.* 2013:14-17
132. Strong R.K., Bratt T., Cowland J.B. Expression, purification, crystallization and crystallographic characterization of dimeric and monomeric human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) .*Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 1998;54.:93–95
133. Tschoeke S.K., Ertel W.: Immunoparalysis after multiple trauma.*Injury.*2007;38:1346-1357
134. Tsigou E., Psallida V., Demponeras C., Boutzouka E., Baltopoulos G. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage. *Critical Care Research and Practice.* 2013; 1–13.
135. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., Doig G.S., Morimatsu H, Morgera S,:Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813-818.
136. Valette X., Savary B., Nowoczyn M. et.al.. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast –induced acute kidney injury in critical illness// *Intensive Care Med.* 2013;39(5):857-865.
137. Vaz A.J.: Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med.* 1983;143:738-739

138. Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J.M., Sladen R.N., Lee H.T.: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 105:485-491
139. Wang F., Dupuis J.Y., et al.: An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. *Chest*. 2003;124(5):1852-1862.
140. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q., Harmon K., Monaco M., Cvijanovich N., Wong H.R.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008, 36:1297-1303.
141. Ympa Y.P., Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L.: Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2005;118(8):827-83