

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра факультетской терапии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой:

Д.м.н., профессор Шишкин А.Н.

« » \_\_\_\_\_

## **ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ: ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОНКОЛО-  
ГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.**

Выполнила:

студентка 601 группы

Миргородская Вера Сергеевна

Научный руководитель:

Д.м.н.

проф. Шишкин Александр Николаевич

Санкт-Петербург

## Оглавление

Введение .....	5
Глава 1. Обзор литературы .....	8
1.1 Определение.....	8
1.2 Факторы риска развития ОПП.....	10
1.3 Этиология.....	11
1.4 Патогенез.....	12
1.5 Клинические проявления.....	16
1.6 Диагностика.....	17
1.7 Частные причины развития ОПП.....	23
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	29
2.1. Общая характеристика пациентов .....	29
2.2. Характеристика методов исследования .....	32
2.3. Методы статистической обработки и анализа материала .....	35
Глава 3. Результаты исследования .....	36
Заключение.....	46
Выводы.....	51
Список литературы.....	52

Перечень сокращений, употребляемых в тексте.

CYR61 - богатый цистеином индуктор роста кровеносных сосудов 61

CTGF - фактор роста соединительной ткани

ET-1 - эндотелин-1

HSP-72 - белок теплового шока - 72

KIM-1 - молекула почечного повреждения

L-FABP - печеночный протеин, связывающий жирные кислоты

NAG - N-ацетил-D-глюкозамидаза

NGAL - нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин

NO - оксид азота

TGF- $\beta_1$  - фактор роста опухолей  $\beta_1$

АТФ - аденозинтрифосфат

АТ<sub>1</sub> - ангиотензин 1

ЗНО - злокачественное новообразование

ЗПТ - заместительная почечная терапия

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИЛ-18 - интерлейкин-18

КИН - контраст-индуцированная нефропатия

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОПП - острое повреждение почек

ОЦК - объем циркулирующей крови

РКП - рентгенконтрастные препараты

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

эСКФ – сбалансированная скорость клубочковой фильтрации

ХБП - хроническая болезнь почек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

Введение.

Актуальность проблемы.

Острое повреждение почек часто встречается у больных, находящихся в критическом состоянии, и связано с более высокой смертностью данных

больных, длительностью их пребывания в стационаре, а также, более высокой стоимостью лечения (Смирнов А.В. и соавт., 2015).

Смертность при ОПП достигает 50%, выше у пожилых пациентов с дыхательной или сердечной недостаточностью, в случае развития полиорганной недостаточности, смертность превышает 80%. В большинстве случаев смерть наступает в фазе олигурии (анурии). Наиболее частые причины смерти пациентов, у которых развилось ОПП: основное заболевание, гиперкалиемия, ацидоз, инфекционные осложнения, гипергидратация, геморрагические причины и передозировка лекарств. Около половины пациентов, переживших ОПП, в дальнейшем развивается хроническая болезнь почек, а около 5% требует постоянной заместительной терапии диализом (Андрусев А.М. и соавт., 2014).

Данное заболевание встречается в среднем с частотой от 22 до 67% у пациентов, которые находятся в критическом состоянии (AKI Work Group, 2012). Онкологические пациенты находятся в группе повышенного риска развития острого повреждения почек. Помимо общих причин развития ОПП, онкологические больные имеют дополнительные факторы риска, связанные как непосредственно с самим онкологическим заболеванием, так и с его лечением. К этим факторам относятся:

1. Прием нефротоксичных препаратов (некоторые антибиотики, цитостатики, НПВС, сульфаниламиды).
2. Массивная кровопотеря в связи с прорастанием опухолью сосуда, оперативным вмешательством, сниженной свертывающей способностью крови и т.д.
3. Повышенная восприимчивость к инфекции, приводящая к развитию септического шока.
4. Обтурация мочевых путей опухолью.
5. Сдавление мочевых путей опухолью, асцитической жидкостью.

## 6. Тромбоз почечных артерий.

Острое повреждение почек и нарушения электролитного состава крови являются наиболее распространенными формами патологии почек, которые возникают у больных онкологического профиля (Андрусев и соавт., 2014).

В связи с тем, что онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности по данным ВОЗ (в 2012 году было выявлено 14 миллионов новых случаев заболевания, в 2015 году умерли 8,8 миллионов человек), и ожидается еще большее увеличение количества данных больных (примерно на 70% в ближайшие 20 лет) (Ferglay J. et al., 2013), можно сделать вывод, что проблема острого повреждения почек у больных со злокачественными новообразованиями, является актуальной для современной медицины как в связи с возможностью улучшения результатов лечения данных больных и их качества жизни, так и в связи с экономической составляющей.

Несмотря на то, что изучение данной патологии ведется уже давно, до сих пор проводят различные исследования о причинах, вызвавших данную патологию, а также ведутся дискуссии на тему того, как можно избежать развития данного состояния, диагностировать его как можно раньше, а также спрогнозировать исход заболевания.

Цели и задачи исследования.

Цель исследования:

Установить факторы риска развития острого повреждения почек у онкологических больных.

Задачи исследования:

1. Определить наиболее частые причины, вызвавшие острое повреждение почек у больных с онкологией.
2. Изучить клинические особенности протекания ОПП на фоне онкологического заболевания, оценить динамику изменения калия и суточного диуреза на фоне нарастания креатинина.
3. Выявить влияние развития данного патологического состояния на сроки пребывания в стационаре, на исход заболевания, необходимость в заместительной почечной терапии.

Единица наблюдения: пациент онкологического профиля.

Метод исследования: выборочный.

Объем исследования: 91 пациент.

Рабочая гипотеза: Можно предположить, что наиболее часто ОПП в раннем послеоперационном периоде связано с объемом кровопотери во время оперативного вмешательства, а в позднем периоде самой частой причиной данного состояния является сепсис.

Практическое значение работы:

Результаты исследования позволят определить основные факторы риска развития острого повреждения почек у больных со злокачественными новообразованиями, тем самым улучшить результаты лечения этих пациентов, снизив частоту развития данного осложнения, а также уменьшить их время пребывания в стационаре, в т.ч. в палатах интенсивной терапии.

Глава 1. Определение, факторы риска, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика острого повреждения почек.

1. Определение

Острое повреждение почек (ОПП) – широко распространенное и чрезвычайно опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе, летального (Смирнов А.В. и соавт., 2015). Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов (Андрусев А.М. и соавт., 2014).

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) было предложено единое определение, включающее присутствие любого из следующих признаков:

- увеличение креатинина сыворотки крови более 0.3 мг/дл (26.5 мкмоль/л) в течение 48 часов
- увеличение креатинина сыворотки крови более, чем в 1.5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения
- диурез менее 0.5 мл/кг/час в течение 6 час (AKI Work Group, 2012).

Острое повреждение почек диагностируется при наличии хотя бы одного из выше приведенных критериев (AKI Work Group, 2012).

Тяжесть ОПП по KDIGO предлагается оценивать следующей классификацией (*табл. 1.1*) (AKI Work Group, 2012):

Таблица 1.1

Классификация тяжести ОПП по KDIGO



Тяжесть	Креатинин сыворотки	Диурез
1	Повышение в 1.5-1.9 раз от исходного, или увеличение на 0.3 мг/дл (26.5 мкмоль/л).	<0.5 мл/кг/час в течение 6-12 часов.
2	Повышение в 2.0-2.9 раз от исходного.	<0.5 мл/кг/час в течение 12 часов.
3	Повышение в 3.0 раза от исходного, или увеличение до 4.0 мг/дл (353.6 мкмоль/л), или начало почечной заместительной терапии, или у больных моложе 18 лет снижение эСКФ менее 35 мл/мин на 1.73 м <sup>2</sup> .	<0.3 мл/кг/час в течение 24 часов, или анурия в течение 12 часов.

Оценка больного в соответствии свыше приведенной классификацией помогает вовремя диагностировать ОПП, даже в случае неолигурической формы, однако, ее недостатком является то, что она не учитывает причины возникновения ОПП, следовательно, не помогает наметить профилактическую и лечебную тактику. Также, минусом классификации является то, что она не позволяет учесть индивидуальные особенности больного, влияющие на основные параметры оценки тяжести поражения, стадийности течения самого поражения, что делает ее бесполезной в стадии полиурии и, наконец, она не помогает в выборе терапии (AKI Work Group, 2012).

## 1.2 Факторы риска развития ОПП

Риск острого повреждения почек возрастает в случае наличия факторов, увеличивающих риск развития данного патологического состояния. Факторы, определяющие предрасположенность почек к повреждению, включают дегидратацию, некоторые демографические особенности, генетические факторы, острые и хронические сопутствующие заболевания, лечение (AKI Work Group, 2012).

1. Дегидратация или гиповолемия
2. Пожилой возраст
3. Женский пол
4. Принадлежность к негроидной расе
5. ХБП
6. Хронические заболевания (сердца, легких, печени)
7. Сахарный диабет
8. Злокачественные новообразования
9. Анемия
10. Прием лекарственных препаратов (иАПФ, антагонисты  $AT_1$  - рецепторов и НПВП) (Rim M.Y. et al., 2012).

Риск возникновения ОПП определяется взаимодействием между предрасполагающими факторами и типом и продолжительностью воздействия повреждающего фактора (AKI Work Group, 2012).

### 1.3 Этиология

Различают преренальные, ренальные и постренальные причины острого повреждения почек (Литвицкий П.Ф., 2015).

Преренальные причины:

1. Массивная кровопотеря.
2. Коллапс.
3. Шок.
4. Острая сердечная недостаточность.
5. Тромбоз почечных артерий.

Ренальные причины:

1. Некронефроз.
2. Острая значительная локальная или тотальная ишемия почек.
3. Нефротоксические агенты (некоторые антибиотики, сульфаниламиды, НПВС, цитостатики).
4. Остро текущие патологические процессы, поражающие ткань почек (острые гломерулонефриты, васкулиты, пиелонефриты).

Постренальные причины:

1. Обтурация мочевых путей (почечными камнями, опухолью, инородными телами, сгустком крови, воспалительным отеком).
2. Сдавление мочевых путей (опухолью брюшной полости, асцитической жидкостью, тканью аденомы простаты).
3. Перегиб мочеточников (Литвицкий П.Ф., 2015).

Наглядно частота основных причин развития ОПП представлена на рисунке 1.1.

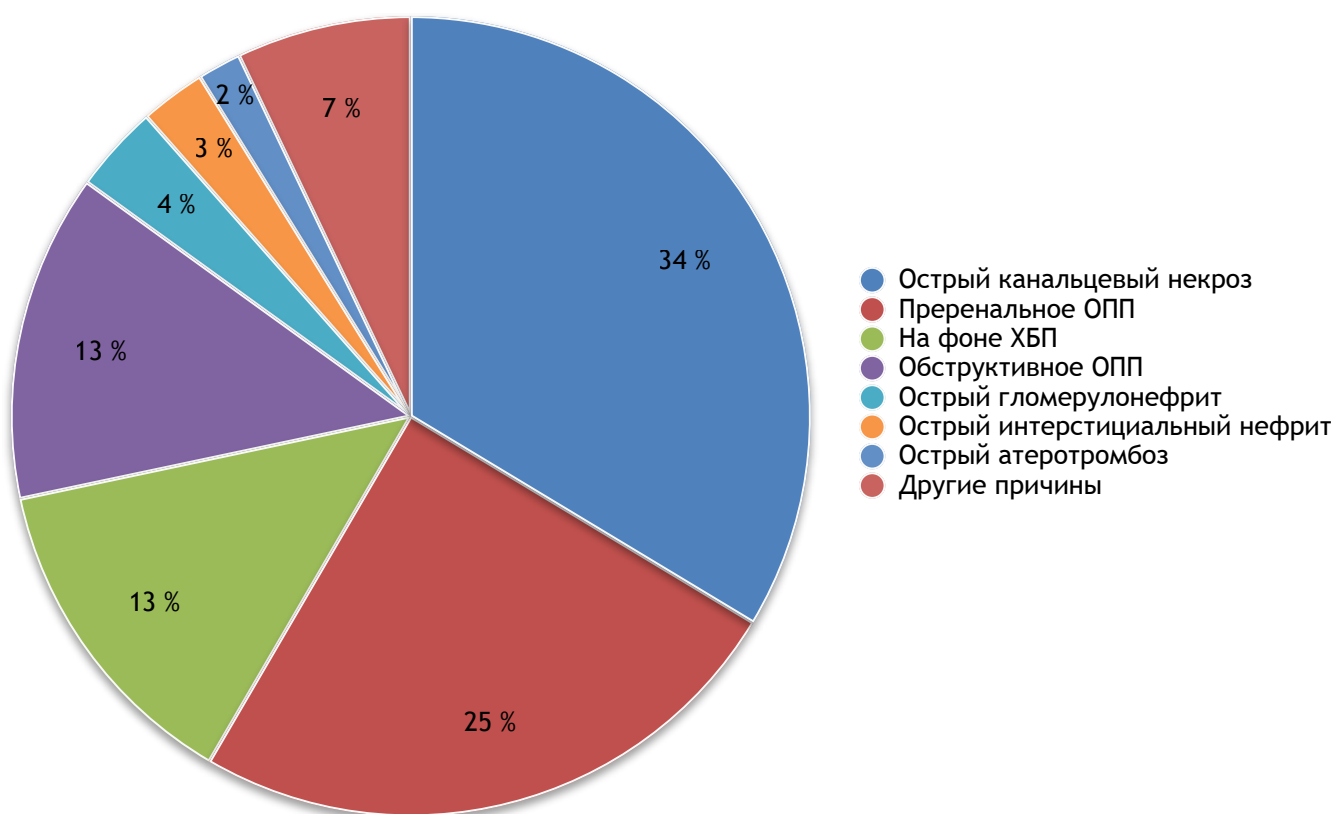


Рис. 1.1. Частота причин развития ОПП вне палаты интенсивной терапии (Lameire N et al., 2006)

### 1.3 Патогенез

#### 1.3.1 Патогенез преренального ОПП.

Гиповолемия приводит к активации симпатической нервной системы, которая сопровождается усилением секреции катехоламинов, активацией ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышением продукции антидиуретического гормона (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Эти нейрогуморальные вазоконстрикторные механизмы уравниваются более интенсивным синтезом в почках простагландинов с вазодилатирующим действием, эндотелиального вазодилатирующего фактора и кининов. Таким образом, в условиях артериальной гипотензии и гиповолемии осуществляется ауторегуляция и поддерживается стабильность гломерулярного кровотока (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Результатом действия компенсаторных механизмов служат олигурия и резкое снижение экскреции ионов натрия. Если тяжесть системных нарушений гемодинамики превышает компенсаторные возможности ауторегуляции почечного кровотока, возникает дисбаланс влияний вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов со смещением равновесия в сторону афферентной вазоконстрикции. Это приводит к ишемии коркового слоя почек и падению гидростатического и фильтрационного давления в капиллярах клубочков нефронов. Кроме того, в условиях тяжелого коллапса в собирательных трубочках подавляется экспрессия водных (аквапориновых) каналов, что нарушает концентрационную способность почек (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

В основе преренального ОПП при остром сепсисе, рабдомиолизе, в послеоперационном периоде лежит выраженная нестабильность центральной гемодинамики и почечная гипоперфузия (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Респираторный алкалоз, развивающийся из-за гипервентиляции в дебюте сепсиса, сменяется затем метаболическим ацидозом, нарастающим вместе с гиперлактатемией, что дополнительно усиливает гемодинамическую нестабильность. Бактериальные эндотоксины активируют экспрессию провоспалительных цитокинов и NO и индуцируют системную вазодилатацию и гиповолемию, так как резкое повышение сосудистой проницаемости вызывает «утечку» белков, а миокардиальная дисфункция

вызывает снижение ударного объема сердца (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

### 1.3.2 Патогенез ренального ОПП.

За счет активации ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, истощения компенсаторных возможностей гломерулярной ауторегуляции и эндотелиальной дисфункции, происходит внутривисочечная вазоконстрикция, которая ведет к падению коркового кровотока. Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением продукции ET-1, снижением активности эндотелиальной NO-синтетазы. Образование активных форм кислорода, сопровождающееся ишемией тканей, индуцирует вазоконстрикцию за счет подавления почечного синтеза эндотелиальной NO-синтетазы и сосудорасширяющих простагландинов, а также увеличения цитоплазматической концентрации кальция. Гипоперфузия почечных клубочков и уменьшение количества мезангиальных клеток приводит к снижению гломерулярного коэффициента ультрафильтрации, что ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Нарушение кровоснабжения мозгового слоя почки приводит к ишемическому повреждению канальцевого эпителия и эндотелиальных клеток. Ишемия паренхимы почек ведет к снижению внутриклеточного содержания аденозинтрифосфата и повышению цитоплазматической концентрации кальция. Имеются данные о том, что нарастание при ишемии дефицита АТФ, гиперпродукция NO и свободных радикалов являются основными причинами апоптоза клеток тубулярного эпителия. Гипергликемия, осложнившая критическое состояние, приводит к апоптозу эпителия извитых канальцев. Происходит нарушение процессов канальцевой реабсорбции ионов натрия из-за утраты щеточной каймы и исчезновения полярности эпителия. Утрата связи клеток с базальной

мембраной, вызванная нарушениями обмена интегриннов, ведет к отслойке эпителия проксимальных извитых канальцев и его слущиванию в просвет канальцев с формированием патологических цилиндров. Повышение интратубулярного давления в связи с обструкцией канальцев цилиндрами, а также прохождение фильтрата в интерстиций через поврежденную тубулярную мембрану, ведут к дальнейшему уменьшению скорости клубочковой фильтрации (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

После ликвидации длительной ишемии путем восстановления почечного кровотока развивается синдром ишемии-реперфузии. При этом дополнительно усиливаются сосудистая проницаемость, генерация свободных радикалов, синтез протеаз, эластаз и цитокинов. В результате происходит усугубление нарушения гломерулярного кровотока, возникают микротромбозы и обструкция капилляров, что приводит к ишемическому острому канальцеву некрозу (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Прогрессирующая ишемия, оксидативный стресс и бактериальные липополисахариды стимулируют иммуновоспалительные механизмы с активацией в интерстиции почек дендритных клеток. Фильтрационная функция почек при остром канальцевом некрозе восстанавливается за счет регенерации эпителия извитых канальцев, которая ассоциирована с экспрессией печеночного, инсулиноподобного факторов роста, а также костного морфогенетического белка-7 (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

### 1.3.3 Патогенез постренального ОПП.

Наиболее часто постренальное ОПП возникает в связи с поражением уретры – доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при данном заболевании нарушается уродинамика вследствие инфравезикальной обструкции (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

Более редкой причиной развития постренального ОПШ является некротический папиллит при анальгетической нефропатии, массивная макрогематурия со сгустками и тампонадой мочевого пузыря (после оперативного вмешательства, в связи с массивным распадом опухолевой ткани), сдавление мочеточников извне (при забрюшинно расположенной опухоли) (Ермоленко В.М. и соавт., 2010).

#### 1.4 Клинические проявления.

В большей степени клинические проявления зависят от степени выраженности патологических реакций, происходящих в организме, которые ведут к нарушению структуры и функции органа или системы органов, и в



меньшей степени, от ведущего этиологического звена (Смирнов А.В. и соавт., 2015).

В зависимости от объема диуреза можно выделить два варианта протекания ОПП: олиго-/анурический и неолигурический. При олиго-/анурическом варианте ведущим клиническим симптом является олиго-/анурия (Смирнов А.В. и соавт., 2015).

При неолигурическом варианте ОПП основными клиническими симптомами выступают азотемия (повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови) и дизэлектrolитемия (гиперкалиемия) (Смирнов А.В. и соавт., 2015).

К типичным клиническим проявлениям ОПП относятся:

1. Нарушение мочевыделения - олигурия или анурия.
2. Слабость, быстрая утомляемость, нарушение аппетита, сна.
3. Сердечно-сосудистые проявления - артериальная гипертензия, признаки сердечной недостаточности, перикардит.
4. Дыхательные нарушения - гипервентиляция, икота, в тяжелых случаях - отек легких.
5. Желудочно-кишечные нарушения - тошнота, рвота, анорексия, эрозивный гастрит, диарея, желудочно-кишечные кровотечения.
6. Центральные нарушения - эйфория, заторможенность, нарушение сознания вплоть до уремической комы.
7. Объективно - бледность, иногда желтоватое урочромное окрашивание кожи, склер, периферические и полостные отеки, типичный мочевой запах (Мухин Н.А. и соавт., 2009).

ОПП является ведущим звеном многих патологических реакций в организме, которые обуславливают нарушение деятельности многих органов и

систем, что в конечном итоге приводит к формированию полиорганной недостаточности. К системным осложнениям при ОПП относятся:

1. Синдром системной воспалительной реакции, инфекционные осложнения. Сепсис осложняет течение острого повреждения почек в 45-56% случаев, что приводит к увеличению необходимости в заместительной почечной терапии (Mehta R.L. et al., 2011).
2. Осложнения со стороны системы крови - анемия, тромбоцитопения, коагулопатия в связи с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (Hu S.L. et al., 2013).
3. Осложнения со стороны центральной нервной системы - энцефалопатия (в основе патогенеза которой лежат как метаболические, так и токсические причины), отек головного мозга на фоне дисэлектролитемии и гиперволемии при генерализованном увеличении проницаемости микрососудистого русла (Liu M. et al., 2008).
4. Осложнения со стороны дыхательной системы - нарушение деятельности эпителиальных натриевых каналов, снижение активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы и водных каналов, приводит к развитию интерстициального отека легких (Ko G.J. et al., 2009).
5. Осложнения со стороны сердца - сердечная недостаточность за счет развития апоптоза кардиомиоцитов (Kelly K.J., 2003).
6. Осложнения со стороны печени - инфильтрация перипортального пространства нейтрофилами, увеличение синтеза субстанций окислительного стресса в печеночной паренхиме и снижение концентрации антиоксидантов, ведет к формированию гепатоцеллюлярной печеночной недостаточности.

## 1.5 Диагностика

Диагностика включает в себя расспрос больного (выяснение анамнеза заболевания, анамнеза жизни, с целью установления факторов риска развития ОПП), общий осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение показателей азотистого обмена), общий анализ мочи, пробу Реберга, определение биомаркеров в крови/моче, ультразвуковое исследование почек, биопсия почек при необходимости (Смирнов А.В. и соавт., 2015).

Определение современных биомаркеров дает возможность устанавливать острое повреждение почек на самых ранних стадиях, когда еще не успели развиться необратимые повреждения почечной ткани, что позволяет увеличить эффективность лечебных мероприятий. Один из основных подходов к классификации маркеров ОПП основан на патофизиологическом принципе соотношения определенных биомаркеров с характером патологического процесса (*табл. 1.2*) (Tesch G.H., 2010).

Таблица 1.2

Патофизиологическая классификация биомаркеров острого повреждения почек

1. Биомаркеры почечной функции	Креатинин, цистатин С сыворотки
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал

3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - подоцитов - тубулоинтерстиция - факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF- $\beta$ 1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5

### 1.5.1 Маркеры нарушения экскреторной функции почек.

1.5.1.1 Креатинин сыворотки/плазмы крови – один из наиболее часто исследуемых маркеров функции почек. Креатинин поступает в кровь из мышечной ткани, не связывается с белками плазмы, свободно фильтруется в клубочках и практически не реабсорбируется проксимальными канальцами, в связи, с чем скорость поступления в кровь и относительная плазменная концентрация постоянны и зависят от мышечной массы, пола, возраста. По мере возрастания концентрации креатинина в плазме увеличивается его канальцевая секреция, что ведет к ложному завышению скорости клубочковой фильтрации в пробе Реберга. Значимое увеличение концентрации креатинина может не выявляться в первые 24-48 часов после острого повреждения почек, однако, он все равно считается одним из наиболее надежных показателей для диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации (Waring W.S. et al., 2011).

1.5.1.2 Цистатин С – цистеиновый ингибитор протеаз, негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, синтезируется всеми клетками организма, которые содержат ядра,

постоянно поступает в кровоток, фильтруется в почечных клубочках и метаболизируется в проксимальных канальцах. Цистатин С не секретруется проксимальными почечными канальцами. Преимущество исследования цистатина С в качестве маркера острого повреждения почек связано с тем, что его плазменная концентрация практически не зависит от мышечной массы, возраста, пола. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении ОПП – 86%, специфичность – 82%. Уровень цистатина С обратно пропорционален СКФ. Концентрация цистатина С в плазме крови, как и концентрация креатинина, служит основой для расчета скорости клубочковой фильтрации по формулам, но имеются данные о том, что уровень цистатина С может изменяться в зависимости от курения, нарушений функции щитовидной железы, при воспалении с высоким уровнем С-реактивного белка, применении иммуносупрессивных средств и при злокачественных опухолях, что может исказить истинное значение скорости клубочковой фильтрации (Hilde R.N. et al., 2012).

#### 1.5.2 Маркеры структурного повреждения почек.

1.5.2.1 Интерлейкин-18 секретруется и практически полностью расщепляется в проксимальных почечных канальцах, в случае их повреждения, он попадает в мочу и может быть обнаружен там. Уровень ИЛ-18 значительно повышается у пациентов с острым повреждением почек примерно за сутки до повышения уровня креатинина крови. Плазменный уровень интерлейкина-18 может увеличиваться не только при остром повреждении почек, но при других патологических состояниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника. Также повышение уровня ИЛ-18 в моче возможно при сепсисе с поражением печени и легких, даже в случае отсутствия повреждения почек (Hiramoto J.S. et al., 2012).

1.5.2.2 KIM-1 (молекула повреждения почек) – трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина, молекулярной массой около 90 кДа (Vaidya V.S. et al., 2009).

Данные молекулы экспрессируются в большом количестве в клетках проксимальных канальцев в случае их ишемического или токсического повреждения, в то время как в неповрежденной почечной ткани они содержатся лишь в небольших количествах. Концентрация KIM-1 увеличивается в моче даже при небольшом повреждении почек, таким образом, KIM-1 является признанным маркером канальцевого повреждения почек при ОПП, что делает возможным проведение ранней диагностики данного патологического состояния. Рост уровня данного гликопротеина позволяет заранее спрогнозировать потребность в заместительной почечной терапии, а также неблагоприятный исход заболевания (Ichimura T. et al., 2008).

1.5.2.3 NGAL (человеческий липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – белок с молекулярной массой около 25 кДа, состоит из одной полипептидной цепи, состоящей из 178 аминокислотных остатков, находится в специальных гранулах нейтрофилов, образуется во всех клетках организма в очень низких количествах (Рытикова Н.С. и соавт., 2007).

Биологическое значение данного белка заключается в том, что он связывает ионы железа и тормозит размножение микроорганизмов в очаге повреждения, а также угнетает процессы апоптоза и стимулирует пролиферативный и репаративный ответ клеток (Devarajan P. Et al., 2008). Плазменный NGAL свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалинзависимым эндоцитозом, возвращая таким путем железо клеткам (Рытикова Н.С. и соавт., 2007).

Экскреция с мочой плазменного NGAL возможна только при повреждении проксимальных почечных канальцев, когда снижается не только реабсорбция липокалина, но и увеличивается его синтез в клетках самих канальцев (Devarajan P. et al., 2008).

Уровень NGAL в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем креатинина крови при остром повреждении почек, но в отличие от креатинина NGAL повышается уже через 3 часа от начала развития ОПП (Devarajan P. et al., 2010).

Информативность данного анализа снижается при диагностике острого повреждения почек у больных с уже существующими заболеваниями почек, а также при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин (McIlroy D.R. et al., 2010).

1.5.2.4 Уромодулин – один из основных белков мочи, экспрессируется только в почках, предполагается роль данного белка в местной иммунологической защите, а также в модуляции системных иммунных реакций. Известно, что скорость мочевой экскреции уромодулина коррелирует со СКФ, но данный механизм неизвестен, так как фильтрации уромодулина в клубочках не происходит (Luis F. et al., 2009).

1.5.2.5 L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма. Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, но и в почках (в извитой и прямой частях почечных канальцев). L-FABP в моче - чувствительный маркер повреждения. При ОПП, вызванном цисплатиной, L-FABP растет в первые 24 ч., а сывороточный креатинин - только через 72 ч (Kamijo-Ikemori A. et al., 2013).

1.5.2.6  $\beta_2$  – микроглобулин – белок, с молекулярной массой около 12 кДа, являющийся частью легкой цепи мембраносвязанных HLA-антигенов. За счет небольшого размера проходит через мембрану в клубочках, далее

практически полностью всасывается в проксимальных канальцах. При патологии клубочков замедляется его скорость фильтрации, в связи, с чем увеличивается его концентрация в крови и уменьшается в моче. В случае развития повреждения канальцев, уменьшается реабсорбция  $\beta_2$  – микроглобулина, т.ч. его уровень в крови уменьшается, а в моче растет (Lehmann C.A. et al., 1998).

1.5.2.7 CYR61— белок, связанный с внеклеточным матриксом, синтезирующийся в проксимальных канальцах, и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения. Синтез данного белка начинается в течение одного часа после эпизода ишемии, достигает максимума через 4-8 часов и остается повышенным в течение суток. Впоследствии, несмотря на прогрессирование ОПП, уровень данного белка начинается снижаться (Muramatsu Y. et al., 2002).

1.5.2.8 Кластерин — димерный гликопротеин, подавляющий апоптоз и участвующий в агрегации клеток. В здоровых почках мРНК кластерина обнаружить не удалось. Его экспрессия возрастает после нефрэктомии, односторонней обструкции мочеточника, почечной ишемии-реперфузии и при воздействии нефротоксичных препаратов (Ozer J.S. et al., 2010).

1.5.2.9 Ванин-1 — эпителиальный фермент, участвующий в развитии и поддержании воспаления путем индукции медиаторов окислительного стресса. Ванин-1 экспрессируется главным образом в почках, кишечнике и печени. В недавних исследованиях установлено значимое повышение ванина-1 мочи при развитии ОПП, индуцированного нефротоксичными препаратами. Концентрация ванина-1 в моче увеличивалась раньше, чем креатинин крови, т.ч. данный фермент может быть использован в качестве раннего маркера ОПП (Kaskow B.J. et al., 2012).



1.5.2.10 HSP72 - Белок теплового шока, чья выработка резко возрастает в клетках почечных канальцев в ответ на ишемическое и токсическое повреждение. Определение данного белка в моче может быть полезно в качестве раннего маркера ОПП, т.е. его концентрация повышается за двое суток до увеличения сывороточного креатинина (Barrera-Chimal J. et al., 2011).

1.5.2.11 NAG - лизосомальный фермент с молекулярной массой около 130 кДа, чья высокая активность проявляется преимущественно в клетках проксимальных почечных канальцев (Damman K. et al., 2013).

Повышение количества NAG в моче указывает на повреждение канальцев, т.к. данный фермент не фильтруется в клубочках. Его активность увеличивается в моче в связи с клубочковой протеинурией, интерстициальным нефритом, действием нефротоксичных препаратов и так далее (Hilde R.H. et al., 2012).

1.6. Частные причины развития острого повреждения почек у онкологических больных.

#### 1.6.1. Гиперволемия.

Гиперволемия связана с увеличением общей смертности у больных в критическом состоянии. У пациентов с острым повреждением почек перегрузка жидкостью была связана не только с более низкой выживаемостью, но и с уменьшением восстановления функции почек. Существуют гипотезы, что гиперволемия является одной из причин развития острого повреждения почек в связи с объемной перегрузкой и снижением почечного кровотока. До сих пор неизвестен точный механизм влияния гиперволемии – связан ли он с понижением перфузии, гипоксией тканей или прямым нарушением функции клеток. Еще одним фактором риска является внутривенное введение растворов, содержащих повышенное количество хлора, например, 0,9% раствор натрия хлорида, который является рутинным раствором для внутривенного введения в большинстве отделений (Salahuddin N. et al., 2017).

По данным исследования, включавшего в себя 339 взрослых пациентов, была выявлена прямая связь между гиперволемией и частотой развития острого повреждения почек. Связь между развитием данного состояния и применением внутривенно растворов, содержащих хлор, выявлена не была, однако, сохраняется гипотеза о том, что возможно, токсичность хлоридов, проявляется только в случае развития относительной гиперхлоремии (Salahuddin N. et al., 2017).

#### 1.6.2. Лекарственные препараты.

### 1.6.2.1. Антибактериальные средства на примере колистиметата натрия (колистин).

I. Существует несколько механизмов развития ОПП при применении антибактериальных средств:

1. Первый механизм заключается в том, что происходит нарушение функции митохондрий, транспорта через стенку канальцев, повышение оксидативного стресса и образование свободных радикалов. К лекарственным препаратам для которых характерен такой механизм повреждения почек относятся: аминогликозиды, амфотерицин В (Naughton CA. et al., 2008).
2. Второй механизм связан с развитием острого интерстициального нефрита вследствие аллергической реакции на антибактериальные препараты. Существует гипотеза, что молекулы данных лекарственных препаратов связываются с антигенами в почке или воздействуют как антигены, далее откладываются в интерстиции и вызывают иммунную реакцию. Острый интерстициальный нефрит может быть вызван  $\beta$ -лактамами антибиотиками, фторхинолонами, рифампицином, сульфаниламидами и ванкомицином (Naughton CA. et al., 2008).
3. Третий механизм заключается в том, что при приеме некоторых антибиотиков образуются кристаллы, нерастворимые в моче. Данные образования выпадают в осадок, как правило, в просвете дистальных извитых канальцев, вызывая обтурацию их просвета и реакцию со стороны интерстиция. Формирование кристаллов возможно при применении ампициллина, ципрофлоксацина, сульфаниамидов. Риск кристаллической нефропатии у пациентов с дефицитом ОЦК и уже имеющейся почечной недостаточностью является максимальным (Naughton CA. et al., 2008).

II. Применение колистина было прекращено в 1970-е годы из-за его чрезмерной нефротоксичности, но в последние годы данный препарат вновь начал использоваться для лечения Гр- инфекций с широкой лекарственной устойчивостью (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Данные возбудители являются основными причинами внутрибольничных инфекций у пациентов в критическом состоянии и у больных с иммунодефицитом, связаны с высоким уровнем смертности, особенно у пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации (Rocco M. et al., 2013).

По данным исследования, включавшего в себя 279 взрослых пациентов, лекарственная терапия данным препаратом не является значимым фактором риска для развития острого повреждения почек, в то время как есть прямая зависимость между наличием у пациента септического шока и его состоянием по шкале SAPS (Rocco M. et al., 2013).

1.6.2.2. Противоопухолевые препараты на примере цисплатина и других производные платины.

Цисплатин и другие производные платины являются наиболее широко используемыми химиотерапевтическими препаратами для лечения солидных опухолей различной локализации (Ozkok A. et al., 2014).

Одним из побочных эффектов введения цисплатина является острое повреждение почек. Нефротоксичный эффект цисплатина проявляется по мере кумуляции препарата и зависит от его дозы. Патологически цисплатин-индуцированное повреждение почек включает в себя повреждение проксимальных канальцев и почечных сосудов через активацию провоспалительных цитокинов, что приводит преимущественно к острому тубулярному некрозу (Ozkok A. et al., 2014).

Цисплатин также вызывает повреждение эндотелиальных клеток. Нефротоксическое действие проявилось приблизительно у одной

трети пациентов после однократной дозы цисплатина (50-100 мг / м<sup>2</sup>) (Ozkok A. et al., 2014).

#### 1.6.2.3. Рентгенконтрастные препараты.

Контраст-индуцированная нефропатия - ятрогенная патология, которая возникает в течение 48-72 часов после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного препарата, характеризуется повышением концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 25% или на 44 ммоль/л от исходного при отсутствии других возможных причин развития данного состояния (Morcos S.K. et al., 1999).

В течение последних лет произошло значительное увеличение применения РКП при проведении ангиографии, урографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Несмотря на использование современных менее токсичных препаратов, риск КИН все еще остается значительным. Клиническое течение КИН зависит от множества факторов, в том числе от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и т.д. В общей популяции КИН встречается достаточно редко, всего в 1-2% случаев, но при наличии факторов риска, к которым относятся: возраст более 75 лет, заболевания почек в анамнезе, сахарный диабет, гиповолемия, дегидратация, ХСН 3-4 класса, анемия и т.д., риск развития данного патологического состояния существенно возрастает. Чаще всего выявляется преходящее бессимптомное повышение креатинина сыворотки крови в течение 24-48 часов после введения контрастного вещества, достигающее максимума на 3-5 сутки. Через 7-10 дней уровень креатинина возвращается к исходному уровню, но может сохраняться повышенным до 3 недель (Волгина Г.В. и соавт., 2013).

#### 1.6.2.4. Нестероидные противовоспалительные средства.

Выявлены два основных механизма влияния НПВС на почки:

I. Путем блокады синтеза простагландина-E<sub>2</sub> и простаглицлина в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления (Страчунский Л.С. и соавт., 2007).

Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон (Страчунский Л.С. и соавт., 2007).

II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит. Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин. Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Также было описано развитие острого повреждения почек при использовании НПВС как следствие острого аллергического интерстициального нефрита (Страчунский Л.С. и соавт., 2007).

Факторы риска нефротоксичности: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков (Страчунский Л.С. и соавт., 2007).

### 1.6.3. Сепсис

Сепсис является одной из основных причин развития ОПП. На долю ОПП при сепсисе приходится от 26 до 50% случаев всех ОПП. Несмотря на то, что патогенез развития сепсис-ассоциированного ОПП известен не полностью, можно сказать, что данное повреждение вызывается уникальным сочетанием гемодинамических, воспалительных и иммунных механизмов. К факторам риска развития сепсис-ассоциированного ОПП относятся: пожилой возраст, хронические заболевания почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечная недостаточность и т.д. В большом

исследовании, включавшем в себя 120123 пациентов из пятидесяти семи взрослых госпиталей Австралии и Новой Зеландии, было выявлено, что сепсис-ассоциированное острое повреждение почек встречается 11,7% случаев. В другом ретроспективном исследовании 315 историй болезни пациентов, было выявлено, что чем тяжелее сепсис, тем выше риск развития ОПП (4,2% при сепсисе, 22,7% при тяжелом сепсисе, 52,8% при септическом шоке) (Alobaidi R. et al., 2015).

#### 1.6.4. ОПП после оперативного вмешательства

Острое послеоперационное повреждение почек является частой (55-65 %) составляющей полиорганных нарушений, развивающейся не менее чем у 1/3 больных после онкологических, общехирургических, сосудистых и прочих оперативных вмешательств. Развитие ОПП приводит к 2-10 кратному увеличению послеоперационной летальности, которая составляет 50 % и более, несмотря на проведение заместительной почечной терапии. В ходе ретроспективного исследования было выявлено, что ключевыми факторами развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде является длительность операции более 3,5 часов, кровопотеря  $12,2 \pm 0,3$  мл/кг/час и более, аллотрансфузия  $12,3 \pm 0,6$ мл/кг, внутрисосудистый гемолиз  $0,8 \pm 0,04$  и более, гиперволемическая гемодилюция 50 мл/кг/час, а также длительность пережатия аорты более 2 часов, снижение  $DO_2/VO_2$  до 800/200мл/мин, снижение сердечного индекса (Шано В.П. и соавт., 2015).

## Глава 2. Материалы и методы исследования.

### 2.1 Общая характеристика пациентов.

На базе ФГБУ НИИ «РНЦРХТ» был проведен ретроспективный анализ историй болезней 91 больного, которые оперировались по поводу злокачественного новообразования предстательной железы в 2015-2016 годах. В обследование были включены пациенты без исходных проблем с почками, суточный диурез на момент госпитализации и креатинин сыворотки крови были в пределах нормы. В основную группу вошли 23 пациента, проходивших лечение по поводу ЗНО простаты, у которых развилось острое повреждение почек. В группу сравнения вошли пациенты, не имеющие онкологического заболевания в анамнезе, оперировавшиеся по поводу атеросклеротического поражения магистральных сосудов. В данной группе был проведен анализ 77 историй болезней, среди которых острое повреждение почек было обнаружено у 10 человек.

Из исследования исключались пациенты с исходной хронической болезнью почек, с острым повреждением почек, развившимся до госпитализации, пациенты с единственной почкой.

Распределение по группам:

1-я группа: пациенты, имеющие злокачественное новообразование предстательной железы – 23 человека.

2-я группа: пациенты, имеющие злокачественное новообразование предстательной железы, у которых не развилось острое повреждение почек - 68 человек.

3-я группа: пациенты без онкологии (контрольная группа) – 10 человек.

**Критерии включения:** пациенты с онкологическим заболеванием, не имеющие исходно хронической болезни почек, с уровнем креатинина в пределах нормы, достаточным суточным диурезом.



**Критерии исключения:** пациенты с исходной хронической болезнью почек, с острым повреждением почек, развившимся до госпитализации, пациенты с единственной почкой.

**Конечные точки исследования:** выявление причины развития острого повреждения почек, влияния развития данного патологического состояния на исход, установление взаимосвязи между изменением уровня креатинина и калия в крови.

Внутри групп были выделены подгруппы. По среднему возрасту, все пациенты были поделены на 4 группы, результаты представлены на рисунке 2.1. Также внутри основной и контрольной групп были выделены подгруппы на основании степени тяжести ОПП по шкале KDIGO. По данному критерию все пациенты были отнесены к одной из трех групп (*табл. 2.1*). В основной группе преобладали пациенты со 2-й степенью тяжести ОПП по данной шкале, средний возраст данных пациентов составил  $75,2 \pm 2,6$ , в контрольной группе степень тяжести ОПП у большей части больных - 1, средний возраст данных пациентов  $64,6 \pm 4,2$  (при  $p \leq 0,05$ ).

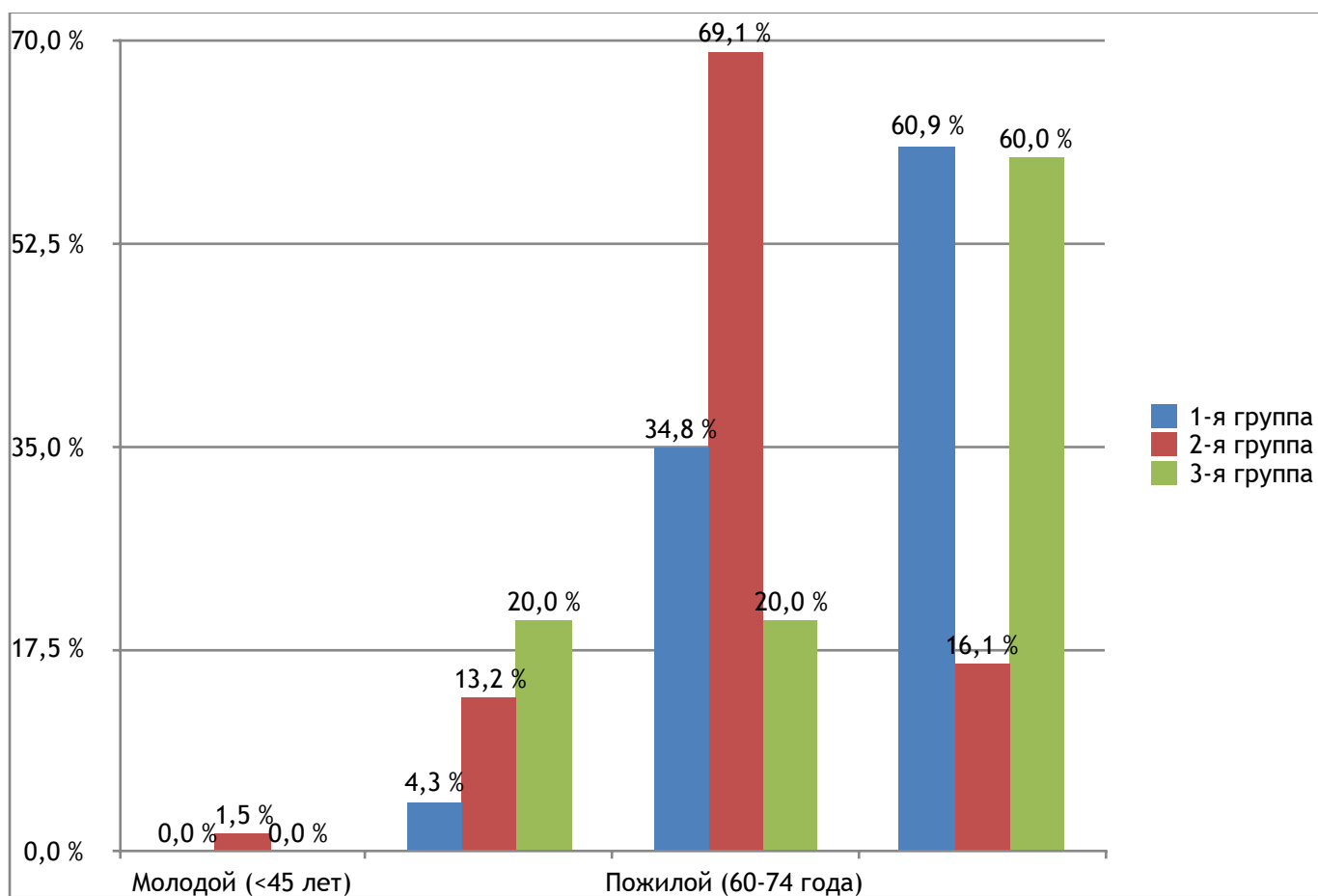


Рис. 2.1 Распределение по возрасту в исследуемых группах.

Таблица 2.1

Распределение исследуемых групп по степени тяжести ОПП (по шкале KDIGO)

Степень тяжести ОПП	1-я группа n (%)	3-я группа n (%)
1	7 (30,4)	1 (10)
2	10 (43,5)	5 (50)
3	6 (26,2)	4 (40)
Всего	23 (100)	10 (100)

## 2.2. Характеристика методов исследования.

В историях болезни были проанализированы следующие данные - анамнез заболевания, жалобы пациентов, данные объективного осмотра, лабораторные данные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), данные специальных методов исследования для верификации причины острого повреждения почек. Также были исследованы протоколы анестезии для уточнения количества кровопотери во время операции, наличия внутриоперационной гипотонии.

Диагностика проводилась на основании алгоритма, предложенного в клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению (рис. 2.2).

Для определения тяжести состояния пациентов использовалась шкала клинической оценки тяжести состояния APACHE II. Система APACHE II является модифицированной системой оценки состояния здоровья пациента, основанной на анализе возрастных изменений и предшествующего заболеванию состояния здоровья (Гаин Ю.М. и соавт., 2005).

В группе больных со злокачественным новообразованием простаты, у которых острое повреждение почек не развилось, тяжесть состояния большинства больных оценивалась в 15-19 баллов по шкале APACHE II - 54,4%, в то время как большая часть пациентов с развившимся ОПП имели изначально более 24 баллов по данной шкале - 43,5%. Среди контрольной группы также преобладали пациенты с баллами по шкале более 24-х - 50%. Наглядно это представлено на рисунке 2.3.

Сбор анамнеза и обследование

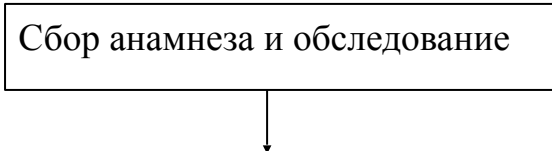




Рис. 2.2. Обследование при ОПП в соответствии со стадией и причиной.

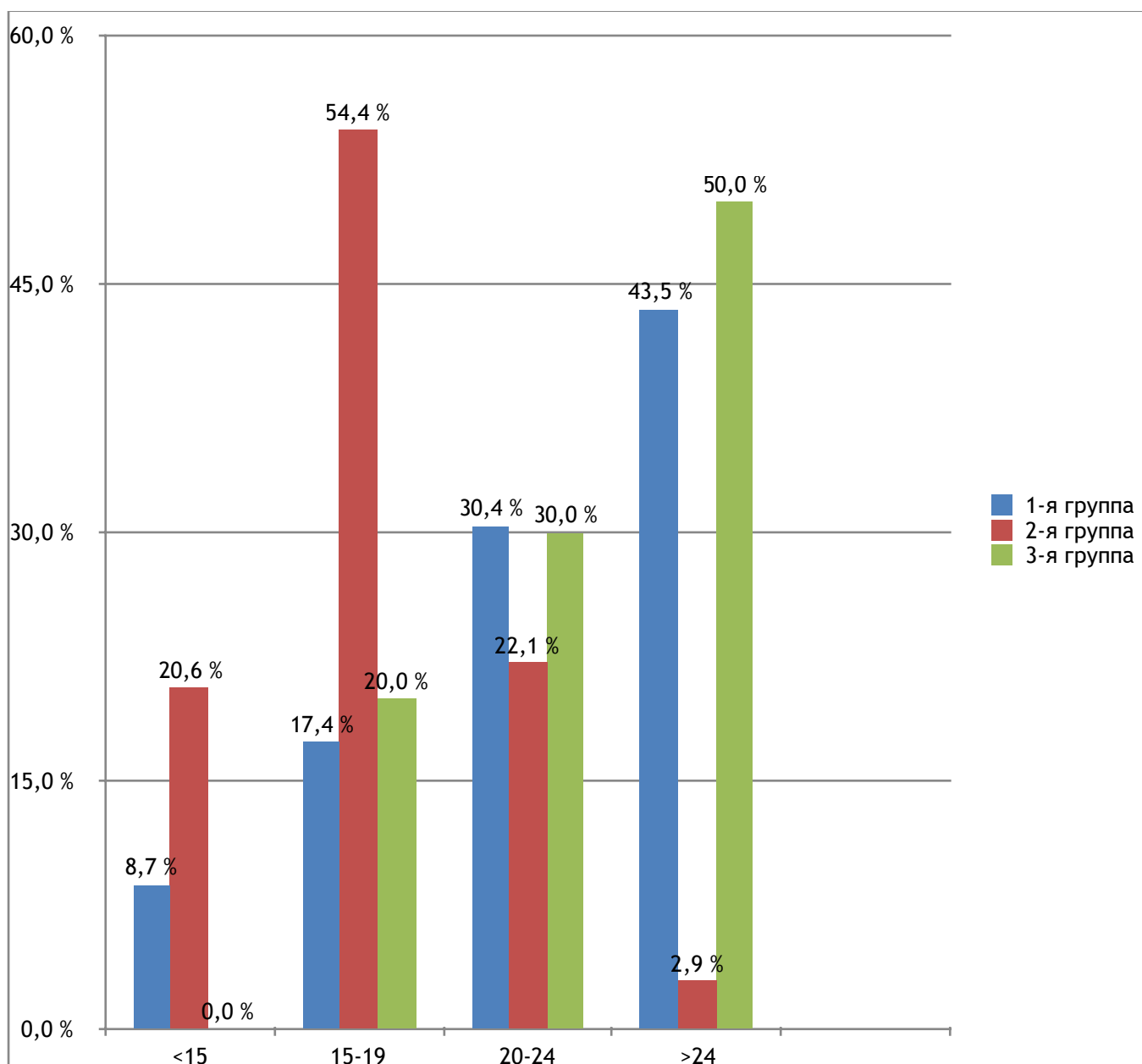


Рис. 2.3. Распределение по баллам по шкале APACHE II.

Накопление данных происходило в базу данных с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2007. Данные, которые были получены во время исследования, обрабатывались с помощью пакета анализа, встроенного в данный редактор, что позволило выполнить все необходимые классические виды анализа по набору алгоритмов и методов, адекватных задачам исследования и специфике полученных сведений. Описание полученного материала производилось с помощью меры центральной тенденции и характеристики рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднеарифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). При анализе собранных данных решались такие задачи как описание исследуемых параметров в группах, оценка достоверности различий количественных и качественных показателей в группах. Оценка достоверности количественных параметров проводилась с использованием критерия Стьюдента.

## Глава 3. Результаты исследования.

### 3.1. Распределение больных по возрасту.

Статистически значимые различия выявлены ( $p \leq 0,05$ ) между основной группой, где средний возраст составил  $73,3 \pm 6,5$  лет и второй группой, средний возраст пациентов в которой составил  $67,2 \pm 6,7$  лет. Статистически значимых различий между основной и контрольной группой выявлено не было, в контрольной группе средний возраст составил  $72,1 \pm 8,6$  лет.

Таблица 3.1

Распределение больных по возрасту

	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	3-я группа, n (%)	Всего, n (%)
Молодой (< 45 лет)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (1)
Средний (45-59 лет)	1 (4.3)	9 (13.2)	2 (20)	12 (11.9)
Пожилой (60-74 года)	8 (34.8)	47 (69.1)	2 (20)	57 (56.4)
Старческий (> 75 лет)	14 (60.9)	11 (16.1)	6 (60)	31 (30.7)
Всего	23 (100)	68 (100)	10 (100)	101 (100)

3.2. Распределение больных по предполагаемой причине ОПП.

В основной группе преобладали больные, у которых ОПП развилось на фоне обширной кровопотери - 60,9%, у 17,4% больных из этой группы ОПП развилось на фоне тяжелого сепсиса. В контрольной группе у большей части больных причиной ОПП оказалась тромбоэмболия легочной артерии - 40%, пациенты с ОПП на фоне тяжелого сепсиса и обширной кровопотери распределились в равных долях - по 40%. Наглядно различия в причине развития ОПП представлены на рисунке 3.1.

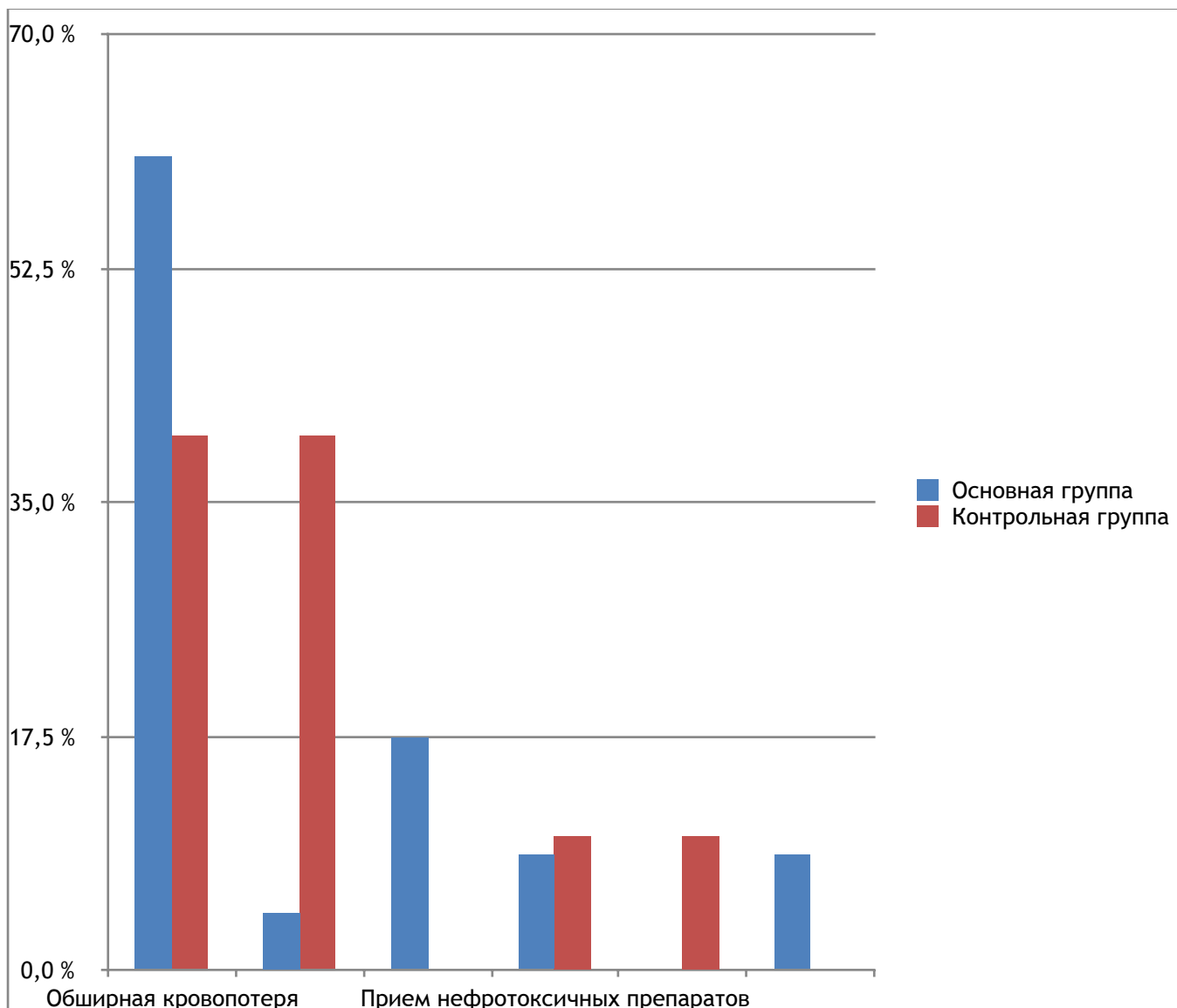


Рис. 3.1. Предполагаемая причина развития ОПП

### 3.3. Распределение больных по величине внутриоперационной кровопотери.

Статистически значимые различия выявлены ( $p \leq 0,05$ ) между группами по величине кровопотери, средний объем кровопотери во время операции в первой группе составляет  $1580 \pm 963,2$  мл, во второй группе  $680 \pm 324,5$  мл, в контрольной группе  $1460 \pm 570,8$  мл. Наглядно эти различия представлены на рисунке 3.2.



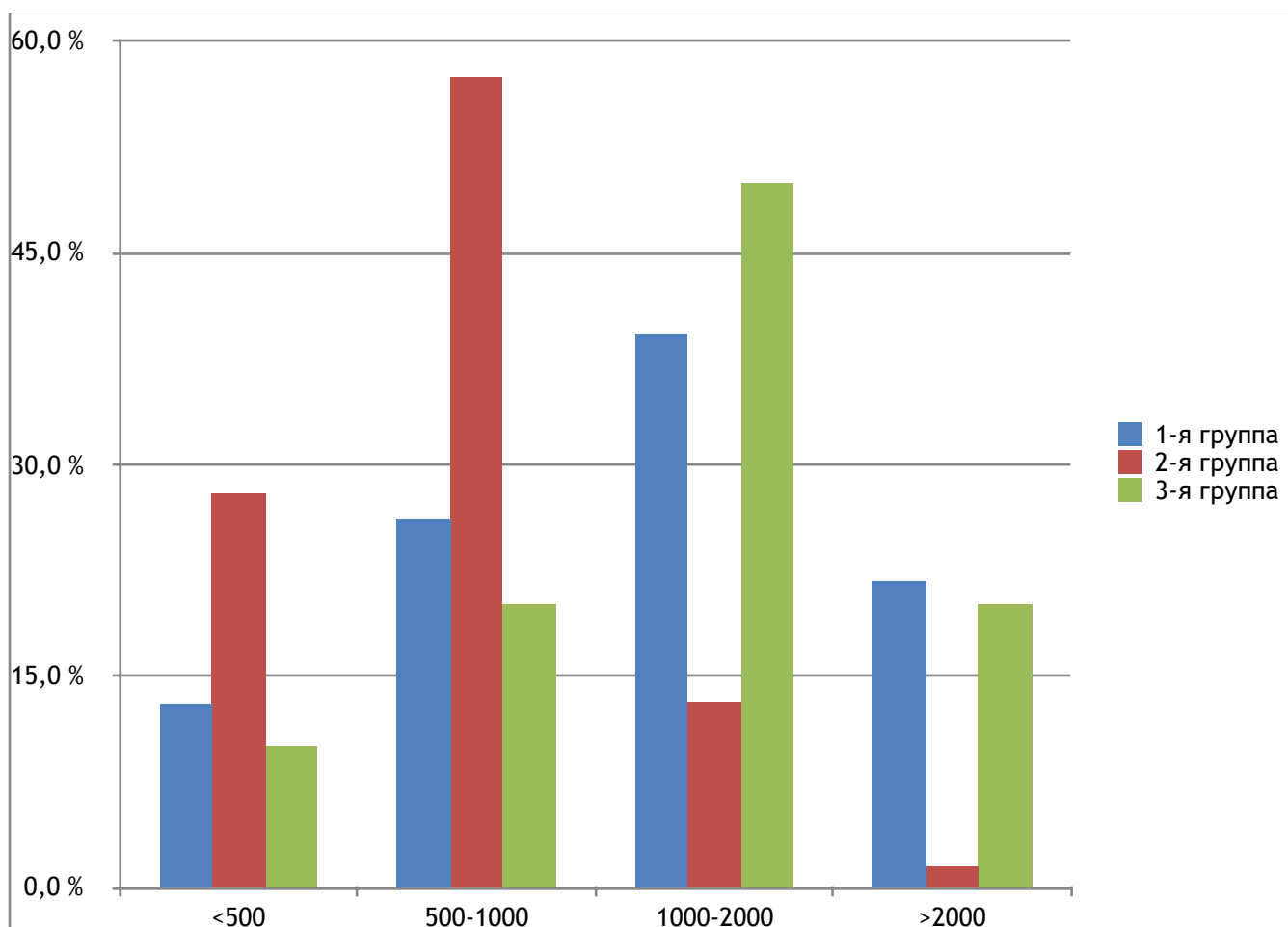


Рис. 3.2. Распределение исследуемых групп по величине кровопотери

### 3.4. Распределение больных по времени развития ОПП от оперативного вмешательства.

В основной группе преобладали больные, у которых ОПП развилось на 1-3-и сутки после оперативного вмешательства - 60,9%, у 17,4% больных из этой группы ОПП развилось на 4-7 сутки, у 13% до оперативного вмешательства и у 8,7% развитие ОПП случилось после 7-х суток. В контрольной группе у большей части больных острое повреждение почек развилось на 4-7 сутки, у 30% после 7-х суток и у 20% развитие ОПП произошло на 1-3 сутки после операции. Наглядно различия в причине развития ОПП представлены на рисунке 3.3.

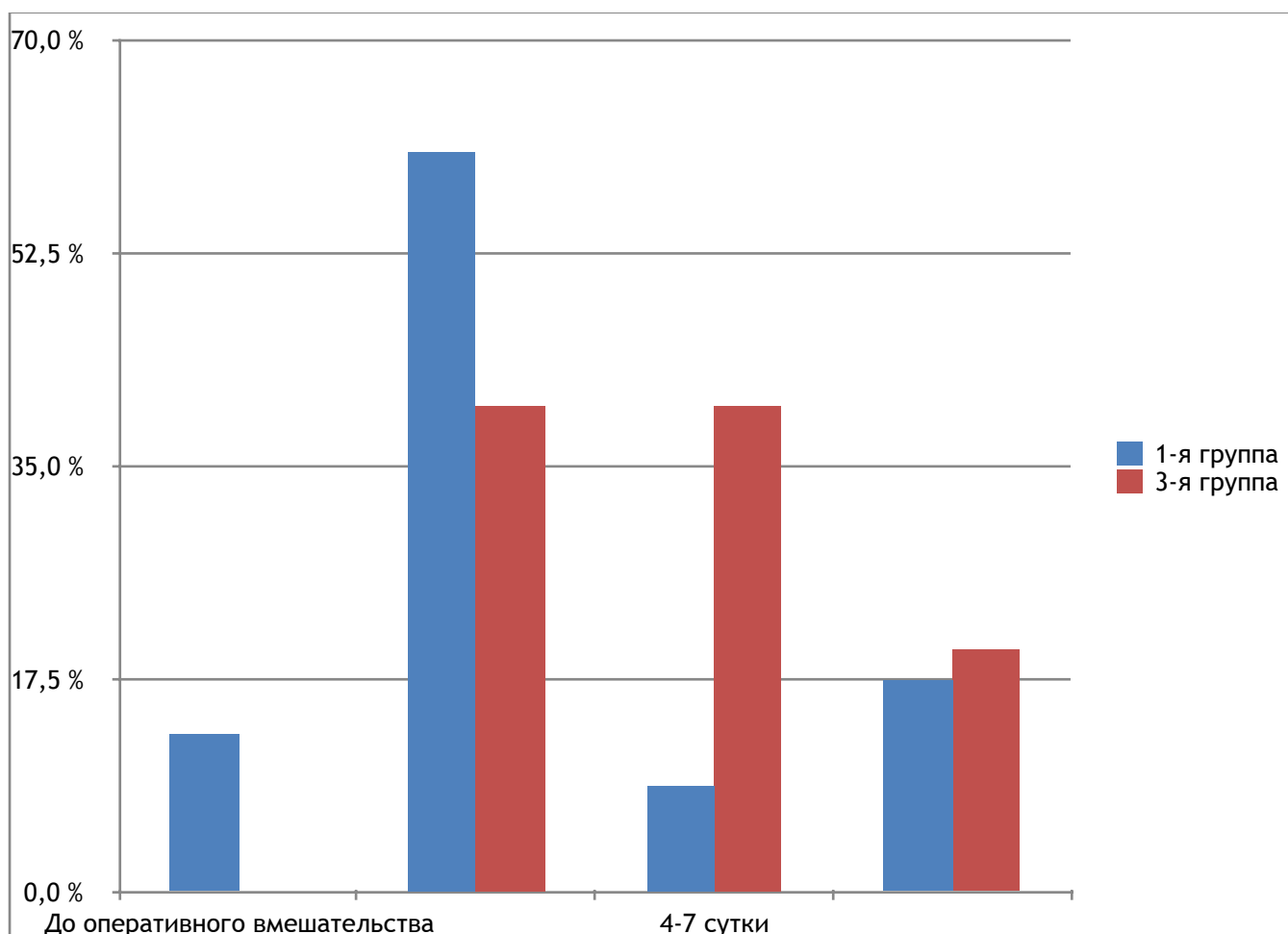


Рис. 3.3. Время наступления ОПП от оперативного вмешательства

### 3.5. Распределение больных по уровню креатинина и калия.

Как в основной, так и в контрольной группе преобладали больные с ОПП 2-й степени тяжести по классификации KDIGO, с уровнем креатинина в пределах 177-308 мкмоль/л. Динамика изменения калия в зависимости от уровня креатинина наглядно представлена в основной группе на рисунке 3.4, в контрольной - на рисунке 3.5.

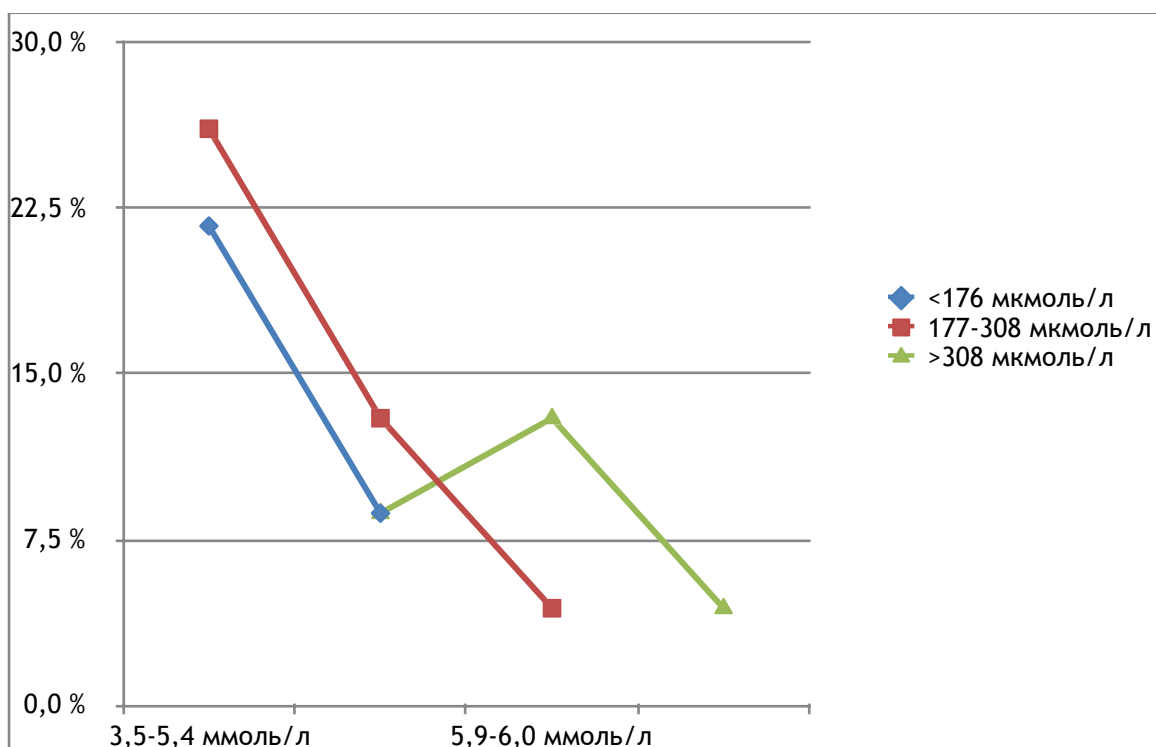


Рис. 3.4. Зависимость изменения уровня калия от количества креатинина в сыворотке крови в 1-й группе

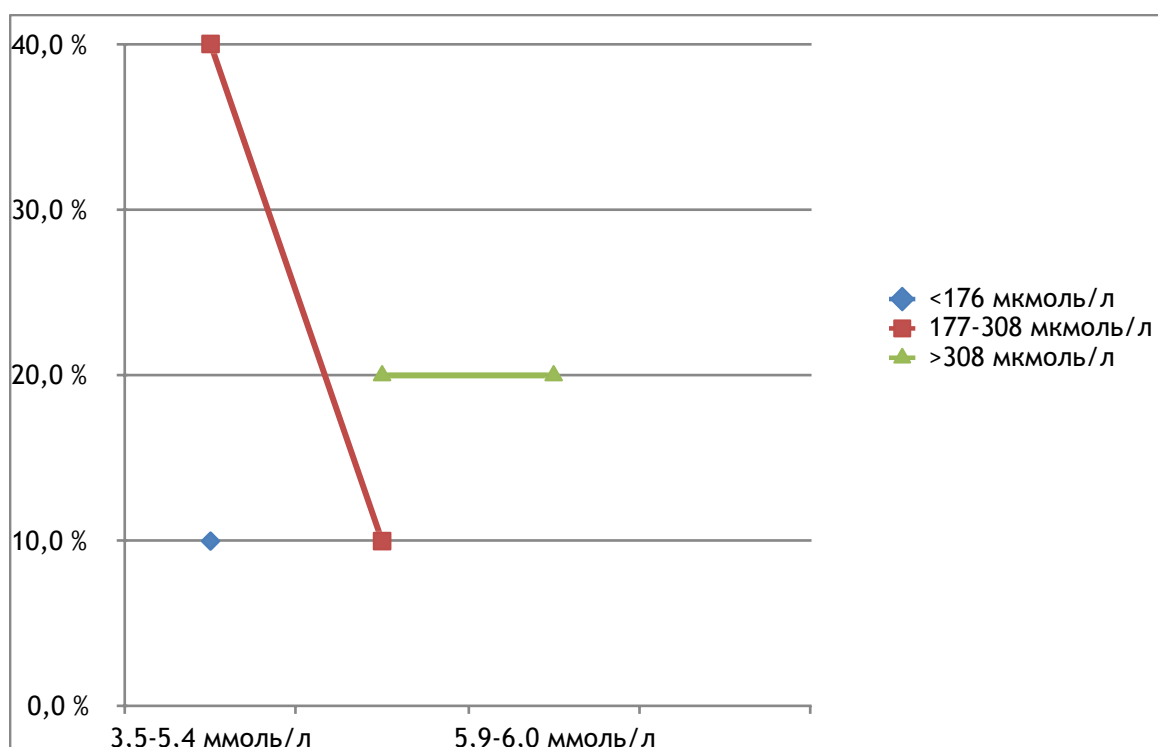


Рис. 3.5. Зависимость изменения уровня калия от количества креатинина в сыворотке крови в 3-й группе

3.6. Распределение больных по объему диуреза при ОПП.

Как в основной, так и в контрольной группах, преобладали больные с неолитурической формой ОПП - 47,8% и 60%, соответственно. У 30,4% больных из первой группы и у 30% из второй, ОПП протекало в олигурической форме. И, наконец, у 21,8% пациентов из основной группы и у 10% из контрольной, заболевание протекало с выраженной анурией.

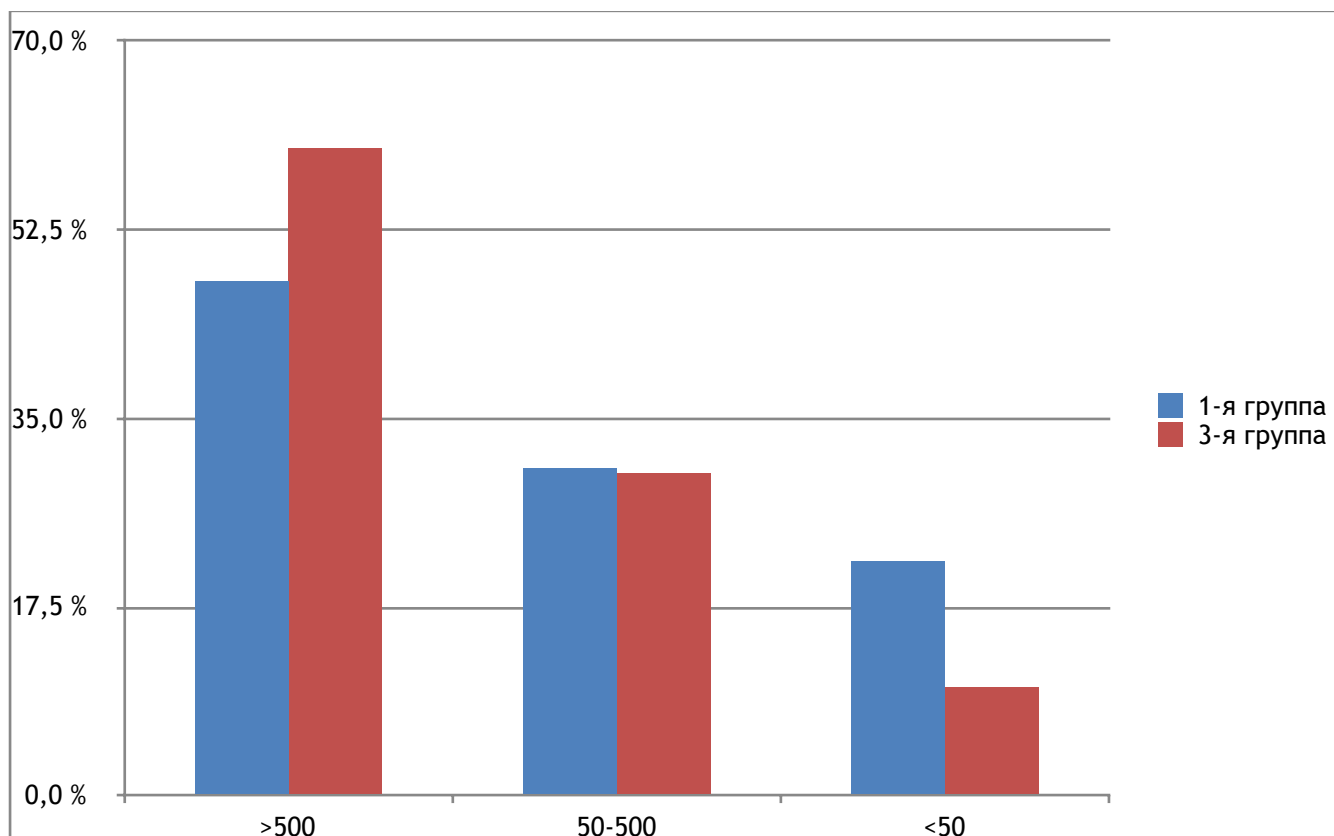


Рис. 3.6. Распределение больных по объему диуреза

3.7. Распределение больных по необходимости в заместительной почечной терапии.

В основной группе ЗПТ потребовалась у 30,4% больных, в то время как в контрольной группе такая необходимость возникла лишь у 10% пациентов.

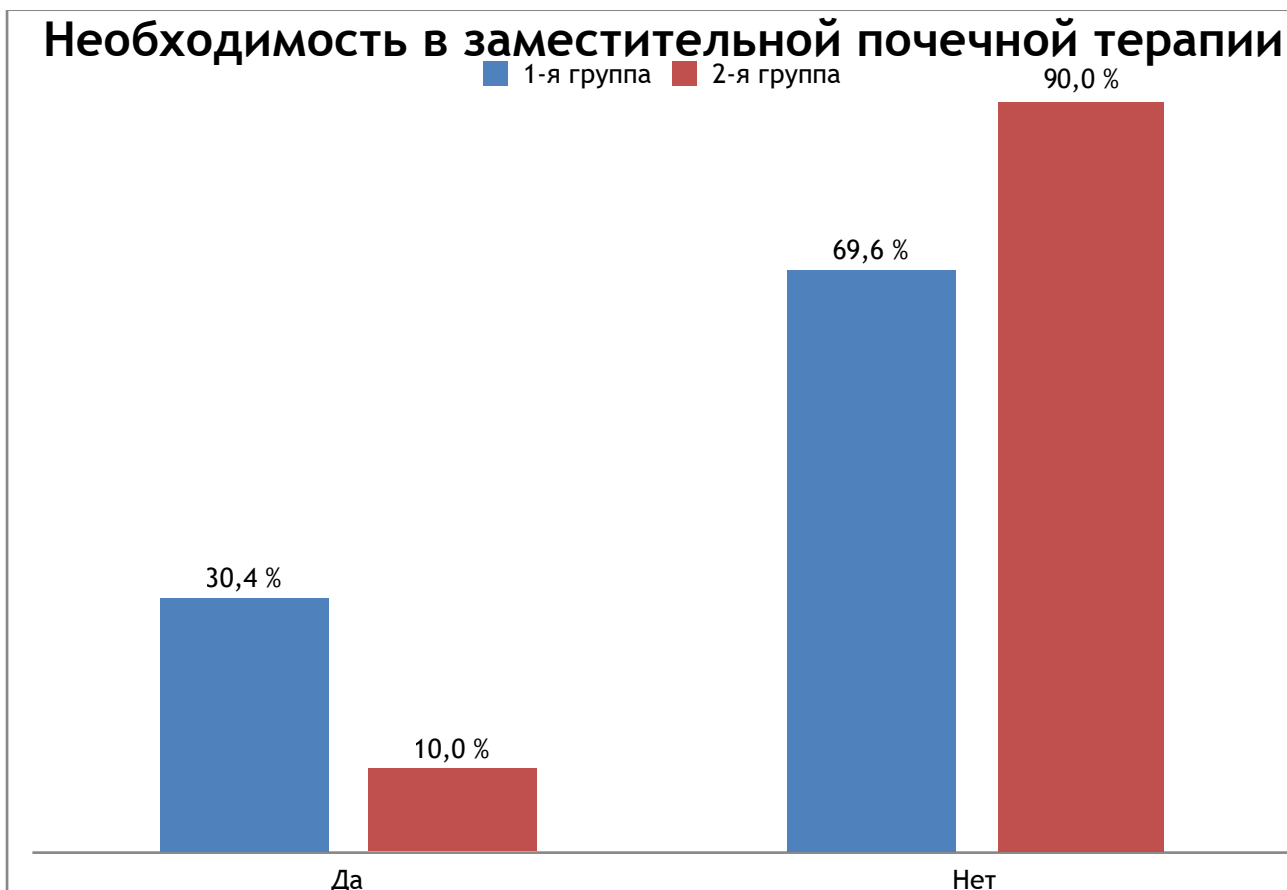


Рис. 3.7. Распределение больных по необходимости в заместительной почечной терапии

3.8. Распределение больных по причине проведения заместительной почечной терапии.

В основной группе основной причиной проведения ЗПТ являлась олиго-/анурия - у 42,9% больных, у 28,6% необходимость в ЗПТ была обусловлена тем, что был выявлен отек внутренних органов. В контрольной группе у 100% больных причиной ЗПТ являлась олиго-/анурия.

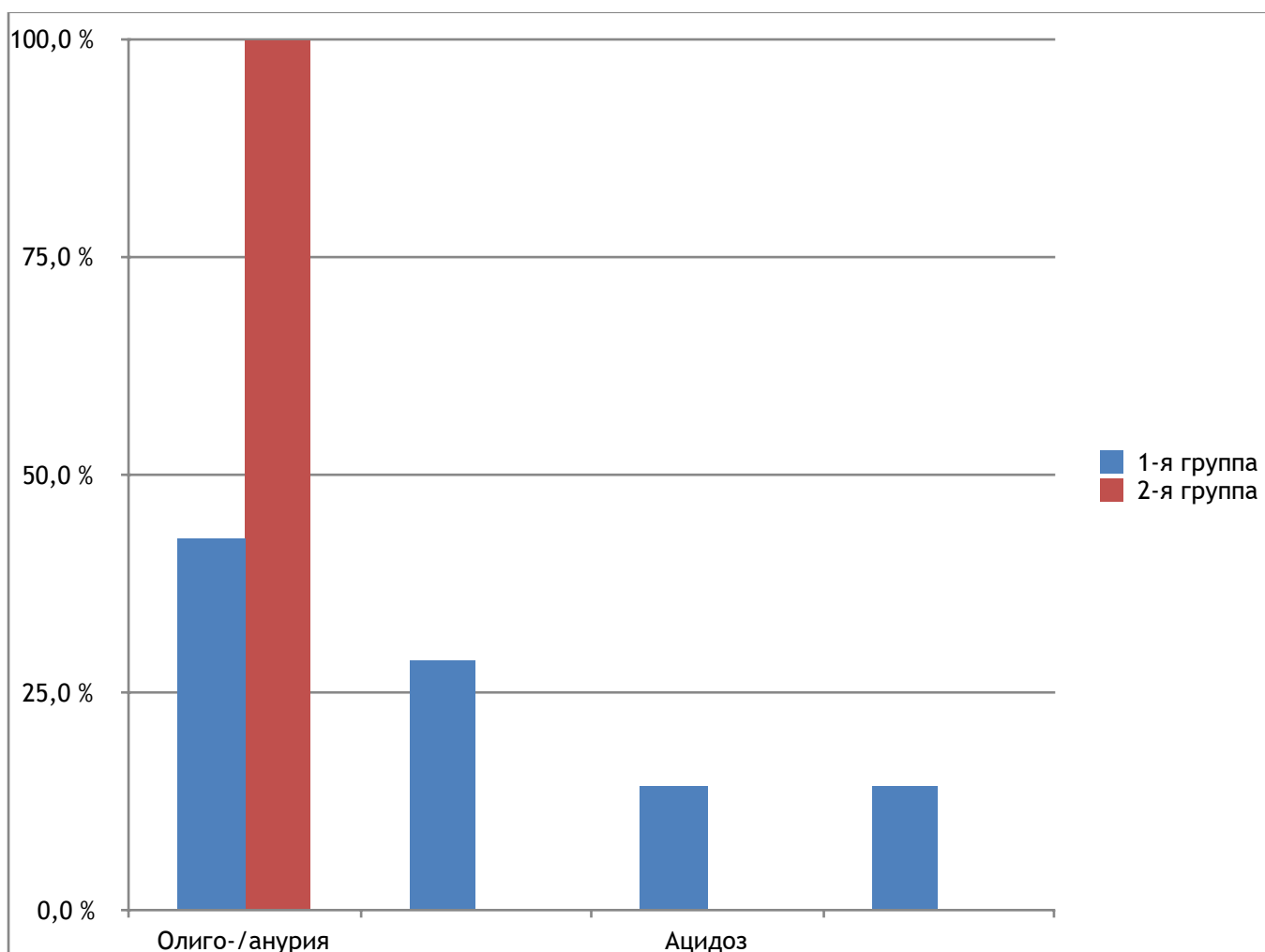


Рис. 3.8. Распределение больных по причине проведения заместительной почечной терапии

### 3.8. Распределение больных по сроку госпитализации.

Статистически значимые различия выявлены ( $p \leq 0,05$ ) между основной группой, где среднее время госпитализации составило  $19 \pm 6,2$  дня, и второй группой, среднее время госпитализации при которой составляло  $13 \pm 4,8$  дня

### 3.9. Распределение больных по исходу лечения.

В основной группе выписаны были 73,9%, умерли 26,1%, в то время как во 2-й группе выписаны были 97,1%, а умерли 2,9%. Наглядно отличия по исходу лечения представлены на рисунке 3.9.

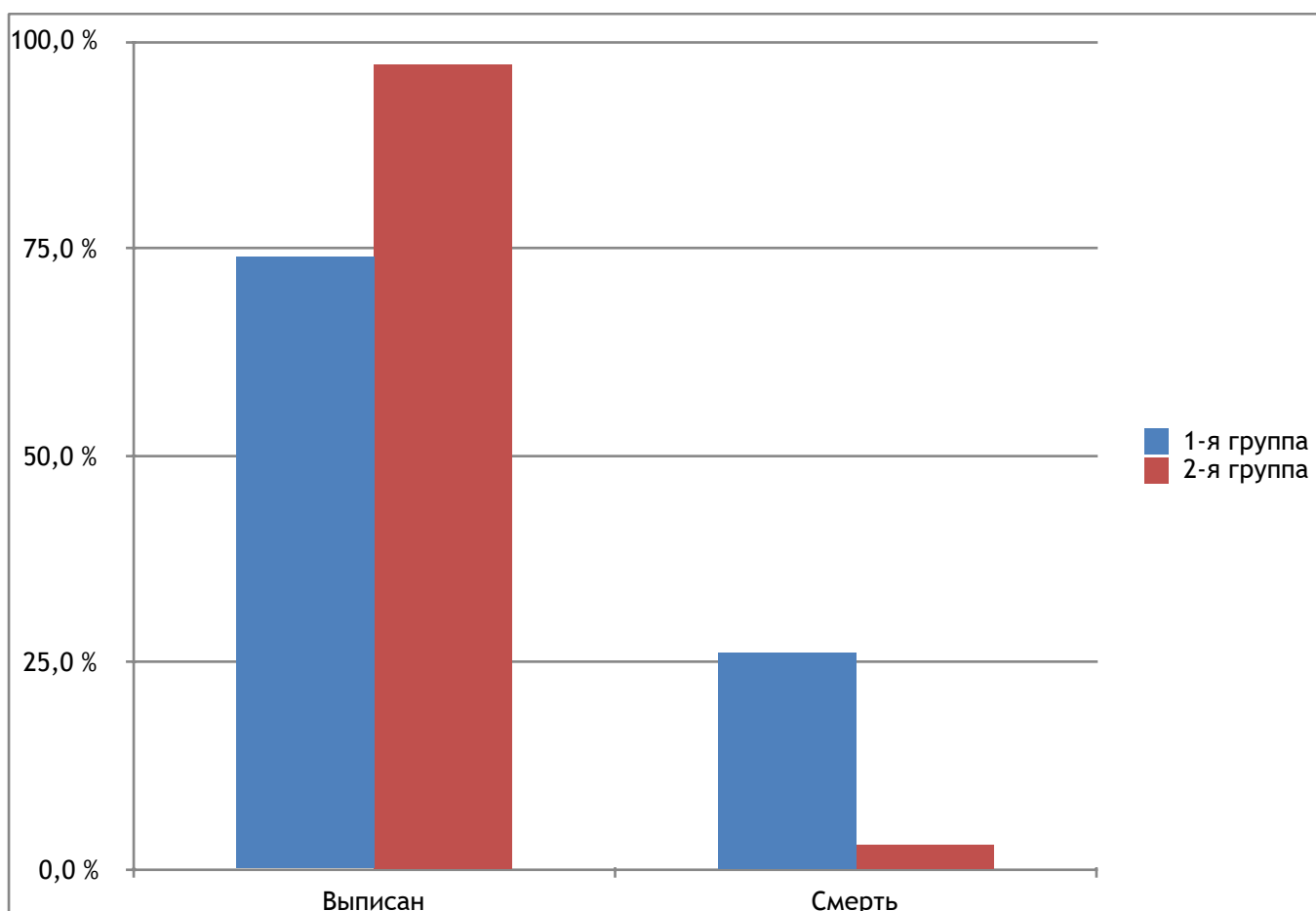


Рис. 3.9. Распределение больных по исходу заболевания

Закключение.

Были проанализированы данные 91-й истории болезни больных со злокачественным новообразованием предстательной железы, проходивших лечение в ФГБУ «РНЦРХТ».

Все больные были поделены на 2 группы: в первую группу вошли те, у кого развилось ОПП за время госпитализации - 23 человека, во вторую группу были распределены пациенты без ОПП - 68 человек. В контрольную группу вошли пациенты без онкологического заболевания, которым выполнялось оперативное вмешательство на магистральных сосудах - 10 человек.

Данное исследование подтвердило, что факторы риска развития ОПП (AKI Work Group, 2012), актуальны как для больных с онкологическими заболеваниями, так и для тех, у кого нет онкологии - чем больше возраст пациента, исходные баллы по шкале APACHE II и величина внутриоперационной кровопотери, тем выше риск развития данного патологического состояния.

В полученных данных средний возраст в основной группе составил  $73,3 \pm 6,5$  лет, во второй -  $67,2 \pm 6,7$  лет, в контрольной -  $72,1 \pm 8,6$  лет.

Баллы по шкале APACHE II, свидетельствующие об исходном состоянии больного, в основной группе составили  $23,1 \pm 5,7$  бала, во второй группе  $17,3 \pm 3,9$  бала, в контрольной  $22,9 \pm 4,2$  бала.

Величина кровопотери в основной группе составила  $1580 \pm 963,2$  мл, во второй  $680 \pm 324,5$  мл, в контрольной  $1460 \pm 570,8$  мл. Приведенные выше данные полностью подтверждают актуальность факторов риска для онкологических больных.

По данным международных исследований сепсис является основной причиной развития ОПП у пациентов с онкологическими заболеваниями



(Lameire N. et al., 2008), что подтвердилось отчасти в проведенном мной исследовании.

В ранние сроки основной причиной острого повреждения почек являлась обширная кровопотеря, сопровождающаяся внутриоперационной гипотонией, что было выявлено у 60,9% пациентов, в более поздние сроки основным этиологическим фактором являлся сепсис - у 17,4% больных выявлено развитие ОПП именно на фоне сепсиса.

Острое повреждение почек у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще протекало с выраженной олиго-/анурией, чем у пациентов из контрольной группы, что возможно свидетельствует о том, что компенсаторные возможности организма у них ниже, что и ведет к более тяжелому протеканию патологического процесса с большим повреждением почечной ткани.

По международным данным основной причиной ОПП, которая диктует необходимость в заместительной почечной терапии, является олиго-/анурия - 60% случаев. В 45% случаев необходимость в ЗПТ выявляется в связи с отеком внутренних органов, в 35% из-за выраженного ацидоза и в 10% основной причиной является гиперкалиемия (Bellomo R. et al., 2009).

В проведенном исследовании были получены данные, подтверждающие результаты международных исследований. В 42,9% случаев ЗПТ проводилось в связи с выраженной олиго-/анурией, в 28,6% причиной являлся отек внутренних органов. У 14,3% была выявлена некорректируемая другими методами гиперкалиемия, и у столько же пациентов к ЗПТ привел ацидоз.

Острое повреждение почек ассоциируется с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и большей смертностью данных пациентов (Candrilli S. et al., 2008), что подтвердилось в данном исследовании. По данным международной статистики время госпитализации пациентов с развившимся ОПП увеличивается в среднем

на 12 дней, в то время как летальность выше на 27% (Mehta R.L. et al, 2011).

В проведенном исследовании получены данные о том, что больные с ОПП находились в стационаре  $19 \pm 6,2$  дня, в то время как у пациентов, у которых ОПП не развилось, среднее время госпитализации составляло  $13 \pm 4,8$  дня. Смертность в группе пациентов, у которых развилось острое повреждение почек, составила 26,1%, что было в 9 раз выше, чем в группе пациентов без данной патологии.

## Выводы.

1. Чем выше возраст пациента, исходные баллы по шкале APACHE II и величина внутриоперационной кровопотери, тем выше риск развития ОПП.
2. Основной причиной развития ОПП в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах является обширная кровопотеря во время операции, в более поздние сроки у пациентов с онкологическим заболеванием увеличивается риск развития данной патологии на фоне сепсиса и приема нефротоксичных препаратов, в то время как у неонкологических пациентов основным этиологическим фактором является тромбоэмболия легочной артерии.
3. У онкологических пациентов по сравнению с неонкологическими, ОПП чаще протекало с выраженной олиго-/анурией, которая чаще приводила к необходимости в заместительной почечной терапии.
4. У больных с онкологическим заболеванием уровень калия был выше, чем у больных без онкологии при одинаковом уровне креатинина.
5. Больные, у которых на фоне лечения онкологического заболевания, развивалось ОПП, нуждались в более длительной госпитализации, нежели больные, у которых не было острого повреждения почек.
6. Среди больных с ОПП на фоне злокачественного новообразования, смертельный исход встречался в 9 раз чаще, чем среди онкологических больных без ОПП.

## Список литературы.

1. Андрусев А.М., Ватазин А.В., Гуревич К.Я., Захарова Е.Н., Земченков А.Ю., Котенко О.Н., Ильин А.П., Рей С.И., Томилина Н.А., Шилов Е.М. - Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения // Науч. Общ. Нефрол. России. - 2014. - С. 5-14.
2. Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю. - Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии // Науч. Общ. Нефрол. России. - 2013. - С. 7-15.
3. Гаин Ю.М., Хулуп Г.Я., Завада Н.В., Алексеев С.А., Богдан В.Г. - Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии // БелМапо. - 2005. - С. 12-23.
4. Литвицкий П.Ф. - Клиническая патофизиология:учебник // ГЭОТАР-Медиа.- М. - 2015. - С. 688-689.
5. Под. ред. Мухина Н.А. - Нефрология: национальное руководство // ГЭОТАР-Медиа. - М. - 2009. - С. 267-312.
6. Рытикова Н.С., Смирнова М.А., Уголькова Н.В. и соавт. - Исследование функции почек // Каталог БиоХимМак. - 2007. - Т. 2, № 4. - С. 594-597.
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. - Острое повреждение почек // Медицинское информационное агентство. - М. - 2015. - С. 84-182.
8. Страчунский Л.С.,Козлов С.Н. - Нестероидные противовоспалительные средства // Электрон. Дан. - 2007. - С. 3-9.
9. Шано В.П., Гуменюк И.В., Гусак Е.А., Гладкая С.В., Гайдаш Л.Л. - Острое послеоперационное повреждение почек // Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. - Укр. - 2015. - С. 348-354.

10. Acute Kidney Injury Work Group - KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* - 2012.- Vol.2. - P.1–126.
11. Alobaidi R., Basu R., Goldstein S., and Bagshaw S. - Sepsis-Associated Acute Kidney Injury // *Semin. Nephrol.* - 2015. - Vol. 35.- P. 1-19.
12. Barrantes F., Tian J., Vazquez R., Amoateng-Adjepong Y., Manthous C.A. - Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients // *Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 36. - P.1397–1403.
13. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. - Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* - 1981. - Vol. 304. - P.373-380.
14. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. - Acute kidney injury // *The Lancet.* - 2012. - Vol. 380. - P.756–766.
15. Blantz R.C., Deng A., Miracle C.M., Thomson S.C. - Regulation of kidney function and metabolism: a question of supply and demand // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* - 2007. - Vol. 118. - P.23–43.
16. Candrilli S., Bell T., Irish W., Morris E., Goldman S., Cairo M.S. - A comparison of inpatient length of stay and costs among patients with hematologic malignancies (excluding Hodgkin disease) associated with and without acute renal failure // *Clin. Lymphoma Myeloma* - 2008. - Vol. 8. - P. 44-51.
17. Cynthia A. Naughton. - Drug-Induced Nephrotoxicity // *Am Fam Physician* - 2008. - Vol. 78. - P.743-750.
18. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. - Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure // *JACC Heart Fail.* - 2013. - Vol. 1. - P. 417-424.
19. Devarajan P. - Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 2008. - Vol. 68. - P. 89-94.

20. Devarajan P. - Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury // *Biomark. Med.* - 2010. - Vol. 4. - P. 265-280.
21. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. - Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 // *GLOBOCAN*. - 2012. - Vol. 1 - P. 10-13.
22. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, and Jan Bakker - Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* - 2012. - Vol. 5. - P. 102-108.
23. Hiramoto J.S., Katz R., Peralta C.A. et al. - Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Kidney Dis.* - 2012. - Vol. 60. - P. 225-32.
24. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. - RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit. Care.* - 2006. - Vol. 10. - P. 8-12.
25. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D. et al. - Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* - 2008. - Vol. 118 - P. 1657-1668.
26. Jonatan Barrera-Chimal, Rosalba Pérez-Villalva, Cesar Cortés-González et al. - Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury // *EMBO Mol. Med.* - 2011. - Vol. 3. - P. 5-20.
27. Kamijo-Ikemori A., Ichikawa D., Matsui K., Yokoyama T., Sugaya T., Kimura K. - Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new

- urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan // *Rinsho Byori*. - 2013. - Vol. 96. - P. 635-640.
- 28.Kaskow B.J., Proffit J.M., Blangero J. et al. - Diverse Biological Activities of the Vascular Non-Inflammatory Molecules - The Vanin Pantetheinases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2012. - Vol. 417. - P. 653-658.
- 29.Kelly K.J. - Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - Vol.14. - P.1549-1558.
- 30.Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T. - Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient // *Blood Purif.* - 2009. - Vol. 28. - P. 75-83.
- 31.Lameire N. et al. - The changing epidemiology of acute renal failure // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* - 2006. - Vol. 2. - P.364-377.
- 32.Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. - Acute renal problems in the critically ill cancer patient // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2008. - Vol. 14. - P. 635-646.
- 33.Lehmann C.A. - *Saunders Manual of Clinical Laboratory Science* // Philadelphia: WB Saunders Company. - 1998 - P.1297.
- 34.Li S., Nagothu K.K., Desai V. et al. - Transgenic expression of proximal tubule peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice confers protection during acute kidney injury // *Kidney International*. - 2009. - Vol. 76. - P. 1049–1062.
- 35.Liu M., Liang Y., Chigurupati S. et al. - Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 1360-1370.

36. Luis F. Quintana, Josep M. Campistol, Maria P. Alcolea et al. - Application of Label-free Quantitative Peptidomics for the Identification of Urinary Biomarkers of Kidney Chronic Allograft Dysfunction // *Mol. Cell Proteomics*. - 2009. - Vol. 8. - P. 1658-1673.
37. Mandelbaum T., Scott D.J., Lee J., Mark R.G., Malhotra A., Waikar S.S., Howell M.D., Talmor D. - Outcome of Critically ill Patients with Acute Kidney Injury using the AKIN Criteria // *Crit. Care Med*. - 2011. - Vol. 39. - P.2659–2664.
38. McIlroy D.R., Wagener G., Lee H.T. - Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. - 2010. - Vol. 5. - P. 211-219.
39. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) - Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report // *Eur. Radiol*. - 1999. - Vol. 9. - P.1602-1613.
40. Muramatsu Y., Tsujie M., Kohda Y. et al. - Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury // *Kidney Int*. - 2002. - Vol. 62. - P. 1601-1610.
41. Ozer J.S., Dieterle F., Troth S. et al. - A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // *Nat. Biotechnol*. - 2010. - Vol. 28. - P. 486-494.
42. Ozkok A., Edelstein C. - Pathophysiology of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury // *Biomed. Res. Int*. - 2014. - Vol. 20. - P. 1-11.



43. Ramesh G., Reeves W.B. - Inflammatory cytokines in acute renal failure // *Kidn. International* - 2004. - Vol. 66. - P. 56-61.
44. Rocco M., Montini L., Alessandri E., Venditti M. et al. - Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study // *Crit. Care.* - 2013. - Vol.17 - P. 3-12.
45. Safirstein R., Winston J., Goldstein M., Moel D., Dikman S., Guttenplan J. - Cisplatin nephrotoxicity // *The American Journal of Kidney Diseases.* - 1986. - Vol. 8. - P.356–367.
46. Salahuddin N., Sammani M., Hamdan A., Joseph M., Al-Nemary Y.,Alquaiz R., Dahli R. and Maghrabi K. - Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study // *BMC Nephrol.* - 2017. - Vol. 18. - P. 2-13.
47. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. - Drug-induced acute kidney injury // *Cur. Op. in Crit. Care.* - 2005. - Vol. 11. - P. 555–565.
48. Segal S.S. - Regulation of blood flow in the microcirculation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2005. - Vol. 12. - P.45-49
49. Tesch G.H. - Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective // *Nephrology (Carlton).* - 2010. - Vol.15. - P.609-616.
50. Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al. - A rapid urine test for early detection of kidney injury // *Kidney Int.* - 2009. - Vol. 76. - P. 108-114.
51. Waring W.S., Moonie A. - Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury // *Clin. Toxicol.* - 2011. - Vol. 49. - P. 720-728.

52. Zhou J., Yang L., Zhang K., Liu Y., Fu P. - Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: A retrospective, multicenter study in critically ill patients // BMC Nephrol. - 2012. - Vol. 17. - P.330–337.