

© К. Законь, М. Колесник, 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.94]-08

К. ЗАКОНЬ, М. КОЛЕСНИК

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

К. ZAKON, M. KOLESNYK

RISK FACTORS AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY

Ду «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, госпітальна летальність, фактори ризику, діалізна ниркова замісна терапія.

Keywords: acute kidney injury, acute renal failure, hospital mortality, risk factors, dialysis renal replacement therapy.

Резюме. Робота посвячена аналізу останніх даних, що стосуються ризику розвитку гострого пошкодження почек (ОПП), а також способів лікування та результатів у пацієнтів з ОПП.

Summary. This is review of current state in epidemiology and risk factors of acute kidney injury (AKI). Classification, diagnosis and treatment also discussed as well as risk factors of death of patients with AKI.

Частота і фактори ризику розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН)

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – стан, розвиток якого, несе загрозу життю. Однак, статистичні дані, щодо частоти ГПН і його наслідків в Україні відсутні.

За даними Uchino S. і співав., які проаналізували всіх пацієнтів, госпіталізованих до університетської клініки (20126 чоловік) протягом 2 років, частота ГПН класу RIFLE-R становила 9,1%, RIFLE-I – 5,2%, а RIFLE-F – 3,7%. Госпітальна летальність пацієнтів без ГПН у цьому дослідженні становила 4,4%, а з ГПН класу RIFLE-R – 15,1%, RIFLE-I – 29,2%, а RIFLE-F – 41,1% [40].

Дослідження Hoste E. і співав., яке включало 5383 пацієнтів з 7 відділень інтенсивної терапії (ВІТ) університетської клініки і тривало 1 рік частота ГПН становила 67%. При цьому, ГПН класу RIFLE-R спостерігалось у 12% пацієнтів, а класів RIFLE-I і RIFLE-F у 27% і 28%, відповідно. Летальність пацієнтів ВІТ без ГПН становила 5,5%, пацієнтів з ГПН класу RIFLE-R – 8,8%, а класів RIFLE-I і RIFLE-F 11,4% і 26,3%, відповідно [15].

В дослідженні NEiPHROS-AKI, яке включало 2164 пацієнта з 19 ВІТ частота ГПН становила 10,8% (з них ГПН класу RIFLE-R спостерігалось у 19% пацієнтів, RIFLE-I – у 35%, а RIFLE-F – 46%). При цьому, госпітальна летальність становила 20% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-R,

29,3% у пацієнтів з ГПН RIFLE-I і 49,5% при ГПН RIFLE-F [9].

В дослідженні Medve і співав., частота ГПН серед пацієнтів ВІТ становила 24,4% (AKN-I – 11,5%, AKN-II – 7,4%, AKN-III – 44%). При цьому госпітальна летальність становила 49%, а летальність у ВІТ – 39,3% [25].

Таким чином, частота ГПН серед всіх госпіталізованих пацієнтів становить близько 5%. Разом з цим, розвиток ГПН призводить до збільшення госпітальної летальності у 1,5 - 10 разів, порівняно з пацієнтами без ГПН, яка при тяжкому ГПН сягає більше 50%.

Необхідно зауважити, що, по-перше, наведені дослідження не відокремлювали пацієнтів з певною патологією (кардіохірургічні пацієнти, пацієнти з сепсисом та/або зі СПОН та ін.). По-друге, наявність важкого ГПН (RIFLE-F або AKIN-III) не означає, що пацієнти лікувались методами діалісної ниркової замісної терапії (ДНЗТ). ДНЗТ пацієнтам з ГПН призначається за наявності специфічних показань, які не завжди визначаються ступенем важкості ГПН. Так, ДНЗТ може проводитись пацієнтам з легким і помірним ГПН (RIFLE-R, RIFLE-I або AKIN-I, -II), наприклад, через гіперкаліємію. І навпаки, пацієнт з важким ГПН може не мати показань для лікування ДНЗТ. При цьому, ретроспективне багаточентрове дослідження 1847 пацієнтів з ГПН, які лікувались ДНЗТ, продемонструвало летальність у ВІТ 54,1% [28].

Дані останніх досліджень, свідчать що за наявності певних захворювань і станів частота розвитку ГПН може значно відрізнятись. Так, ретроспективне дослідження 1166 пацієнтів після хірургічних втручань (крім кардіохірургічних) виявило значне збільшення, як госпітальної летальності, так і летальності у ВІТ пацієнтів з ГПН порівняно з пацієнтами без ГПН (26% і

Костянтин Миколайович Законь
knz@online.ua

3%, $P < 0.001$ та 17% і 1%, $P < 0.001$, відповідно). Крім того, пацієнти з ГПН мали більшу тривалість госпіталізації (38 днів і 25 днів, $P < 0.001$, відповідно) [2].

У проспективному дослідженні 318 пацієнтів з гострою серцевою недостатністю порушення функції нирок спостерігалось у 34%. Госпітальна летальність становила 17%, а частота повторних госпіталізацій 41% [26].

Залежно від визначення ГПН, його частота може сягати 30% серед пацієнтів після кардіотомії [1, 24]. Частота необхідності застосування ДНЗТ у кардіохірургічних пацієнтів складає – 1,1% (RIFLE-R), 7,1% серед пацієнтів з ГПН RIFLE-I та 55% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F. Найбільша частота необхідності у ДНЗТ спостерігається у разі кобмінованих кардіохірургічних втручань: 5,1% - на мітральному клапані (МК) і коронарному шунтуванні (КШ) і 2,9% - протезування аортального клапану (АК) і КШ; найменша - КШ – 1,1% [34].

За даними А. Jurgala і співав. госпітальна летальність пацієнтів з рівнем креатиніну, до операції із застосуванням штучного кровообігу (ШК), 114 – 194 мкмоль/л становила 10,4% порівняно з 3,6% серед пацієнтів з рівнем креатиніну < 114 мкмоль/л. Частота розвитку післяопераційного ГПН, яке потребувало ДНЗТ становила 22,5% серед пацієнтів з підвищеним рівнем креатиніну і 4,5% з рівнем креатиніну до операції < 114 мкмоль/л [17].

В дослідженні Elahi і співав., яке тривало 1 рік і включало 1245 хворих після коронарного шунтування (КШ), частота післяопераційної ГПН становила 5% і асоціювалась з летальністю 11%, порівняно з 1,6% у пацієнтів без ГПН [10].

За даними М. Naase et al. (2009) госпітальна летальність серед кардіохірургічних хворих з ГПН, які потребували ДНЗТ складала 55,6% [13]. С. Hobson et al. (2009) встановили, що госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F складала 62%. При цьому, повне одужання спостерігалось у 36% пацієнтів, а часткове - у 50% хворих [14]. У двоцентровому дослідженні Р. Кнарік et al. (2008) госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, які отримували лікування ДНЗТ становила 47 і 76% [20].

За даними дослідження Perez-Valdivieso і співав. хворі з ГПН, яке вимагало застосування ДНЗТ, після кардіохірургічних операцій мали вищу госпітальну летальність (65,5% і 3,5%, відповідно, $p < 0.001$) та більшу тривалість госпіталізації (30,2 дні і 14,2 дні, відповідно, $p < 0.001$) порівняно з пацієнтами без ГПН [31].

Ретроспективний аналіз 2690 пацієнтів після кардіохірургічних втручань, що був проведений Rahmanian і співав., виявив, що частота ГПН, яке вимагає лікування ДНЗТ становить 2,6%. Госпітальна летальність хворих з ГПН,

яке вимагало ДНЗТ становила 50%, а пацієнтів без цього ускладнення – 3,2% ($p < 0,001$). 1-річна (65,7% і 94,2%, відповідно, $p < 0,001$) та 3-річна (41,2% і 88%, відповідно, $p < 0,001$) виживаемість також була нижчою серед пацієнтів, які вимагали ДНЗТ в післяопераційному періоді. Тривалість госпіталізації була статистично більшою у хворих з ГПН, які лікувались ДНЗТ (31 і 8 днів, відповідно, $p < 0,001$) [32].

На практиці, ситуація ускладнюється тим, що, по-перше ГПН у пацієнтів кардіохірургічного профілю може мати різну етіологію. Крім серцевої недостатності, ГПН у кардіохірургічних пацієнтів може бути наслідком ШК, рентгенконтраст індукованої нефропатії (РКІН), нефротоксичності медикаментів. У значній частині кардіохірургічних хворих розвивається сепсис (інфекційний ендокардит, пневмонія, інфекція післяопераційної рани, остеомієліт груднини, медіастиніт, етмоїдит та ін.). До того ж, розвиток ГПН у кардіохірургічних пацієнтів часто призводить до формування синдрому поліорганної недостатності (СПОН).

Частота розвитку сепсису, за даними різних авторів, коливається від 0,38 до 3,0 випадків на 1 тис. населення, а серед пацієнтів ВІТ сягає 40% [44]. Летальність хворих з сепсисом, важким сепсисом та септичним шоком становить 10,5 – 34,7%, 27,8 – 51,2% і 52,2 – 60%, відповідно [34, 44].

Гостре пошкодження нирок (ГПН) унаслідок сепсису розвивається у 24% пацієнтів з сепсисом, у 39% пацієнтів з важким сепсисом і у 89% пацієнтів з септичним шоком [30].

При цьому, розвиток ГПН у хворих з сепсисом збільшує летальність до 70 – 80%, що перевищує показники пацієнтів з ГПН без сепсису і таким чином становить важливу медичну проблему [30, 34, 44].

Ретроспективне дослідження Bagshaw і співав., 14039 пацієнтів ВІТ виявило, що 42,1% пацієнтів з сепсисом мали ГПН (RIFLE-R – 38,5%, RIFLE-I – 38,8% RIFLE-F – 22,7%). В той самий час, сепсис розвинувся у 32,4% пацієнтів з ГПН. Пацієнти з септичним ГПН мали вищу госпітальну летальність (29,7% і 21,6%, відповідно, $P < 0.001$) і летальність у ВІТ (19,8% і 13,4%, відповідно, $P < 0.001$) порівняно з пацієнтами з не-септичним ГПН [3].

Інше дослідження Bagshaw і співав. також продемонструвало вищу госпітальну летальність (70,2 і 51,8%; $P < 0.001$) і тривалість госпіталізації ГПН (37 днів і 21 день; $P < 0.0001$) у пацієнтів з септичним ГПН, порівняно з пацієнтами з ГПН не пов'язаного з сепсисом [4].

В дослідженні Orpelt і співав. 41,4% пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком мали ГПН. Госпітальна летальність хворих з важким сепсисом або септичним шоком становила 55,2%. При цьому летальність пацієнтів з

сепсисом/септичним шоком без ГПН становила 42,8%, а з ГПН – 67,3% ($p < 0.0001$). А летальність пацієнтів з сепсисом і ГПН, яка потребувала застосування ДНЗТ становила 86% [27].

РКІН розвивається у 3,3 – 16,5% хворих, а серед пацієнтів з високим ризиком частота її розвитку сягає 50%. РКІН є третьою серед причин ГПН у Європі [34].

Розвиток РКІН значно підвищує летальність пацієнтів [11]. Проспективне багатоцентрове дослідження Sadeghi et al. 2082 пацієнтів з гострим інфарктом міокарду (ГІМ) і проведеним черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) встановило, що госпітальна летальність хворих з РКІН була статистично достовірно вищою, ніж пацієнтів, у яких РКІН не розвинулось (16,2% і 1,2%, відповідно, $P < 0.0001$) [36]. Більше того, 1-річна летальність пацієнтів, у яких розвинулась РКІН також статистично достовірно вища, ніж у пацієнтів без РКІН (22,8% і 3,4%, відповідно, $P < 0.0001$) [16].

Ретроспективне дослідження 1041 пацієнта з ГІМ і проведеним (ЧКВ) виявило, що ГПН розвинулось у 14,2% пацієнтів. Композитна кінцева точка (дворічна виживаемість і відсутність необхідності в ДНЗТ) була гіршою у пацієнтів з ГПН (25.4% і 6.3%, $p < 0.001$). При цьому 45,9% пацієнтів мали персистуючу ГПН. Транзиторна ГПН мала кращий показник композитної кінцевої точки порівняно з пацієнтами з персистуючою ГПН (17.9% і 34.1%, $p = 0.013$), і гіршу порівняно з хворими без ГПН (17.9% і 6.3%, $p < 0.001$) [45].

Фактори ризику розвитку ГПН

Крім такого відомого фактору ризику розвитку ГПН, як застосування нефротоксичних медикаментів (перелік, яких дуже широкий), існує велика кількість факторів ризику розвитку ГПН прояв яких залежить від клінічної ситуації [22]. Так, до загальних факторів ризику розвитку ГПН в післяопераційному періоді відносять нестабільність гемодинаміки, застійну серцеву недостатність, втручання на магістральних судинах, гіпертензію, інфекцію, СПОН, цироз печінки, втручання на жовчних шляхах, обструктивну жовтяницю, цукровий діабет, вік понад 70 років, необхідність в масивній гемо трансфузії [22, 34].

Факторами ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань є нестабільність гемодинаміки, серцева недостатність, час перетискання аорти, втручання на магістральних судинах, гіпертензія, інфекція, сепсис, СПОН, жіноча стать, застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), фракція викиду $< 35\%$, необхідність застосування внутрішньоаортальної балонної контрапульсації (ВАБК) до операції, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет (ЦД), повторне кардіохірургічне втручання,

втручання на клапанах серця, комбіноване кардіохірургічне втручання (втручання на клапанах серця + КШ) та доопераційний рівень креатиніну крові понад 180 мкмоль/л [22, 34].

У пацієнтів ВІТ до факторів ризику ГПН відносять активний онкологічний процес, низький рівень альбуміну плазми і дихальну недостатність. У пацієнтів з сепсисом - гіпербілірубінемія, підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) понад 80 мм рт.ст. і рівень креатину крові понад 115 мкмоль/л [22, 34].

До факторів ризику розвитку РКІН відносять: гіпотензію (систоличне АТ нижче 80 мм рт.ст або необхідність застосування інотропів або ВАБК), хронічну серцеву недостатність (ХСН) (III-IV за NYHA) або набряк легень в анамнезі, вік понад 75 років, анемія (гематокрит нижче 39%), цукровий діабет, необхідність застосування більше 100 мл контрасту, перед існуюче порушення функції нирок.

Факторами ризику розвитку ГПН у пацієнтів після хірургічних втручань (крім кардіохірургічних) є більша кількість балів за шкалами SAPS II і APACHE II та більший об'єм інфузії під час операції [2].

До факторів ризику розвитку ГПН у пацієнтів ВІТ відносять септичний шок, необхідність застосування вазопресорів, більша кількість балів за шкалою SAPS II і рівень креатиніну при поступленні [25].

Ретроспективне багатоцентрове дослідження, в яке було включено 864 пацієнта з 24 лікарень виявило, що необхідність ДНЗТ після кардіохірургічних асоціювалась з наявністю ХОЗЛ (ВР 2,54), ЦД (ВР 1,74), застосуванням діуретиків (ВР 1,93), низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ВР 0,97 на кожний 1% збільшення), рівнем гемоглобіну (ВР 0,86 при збільшенні на кожний 1 г/дл), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) (ВР 0,97 при збільшенні на кожний 1 мл/хв), проведенням ургентного оперативне втручання (ВР 3,13), тривалістю перетискання аорти (ВР 1,01 при збільшенні на кожну хвилину), використанням аprotиніну (ВР 1,95) та проведенням гемотрансфузії (ВР 1,34 на кожну дозу еритроцитарної маси) [31].

В проспективному дослідженні пацієнтів з гострою серцевою недостатністю (ГСН) факторами ризику розвитку ГПН була вираженість ГСН (клас за NYHA) ($p = 0,05$), фракція викиду ($p = 0,012$), наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) ($p = 0,002$) та доза фуросеміду ($p = 0,03$) [26].

Факторами ризику розвитку ГПН у пацієнтів кардіохірургічного профілю називають передіснуючу ХХН, ЦД, міокардіальну недостатність, вік, артеріальну гіпертензію, мікротамакроемболію під час операції, тривалий час ШК і збільшення рівня прозапальних медіаторів [7, 8, 29].

Крім того, дослідження Kanji et al., встановило, що факторами ризику розвитку ГПН асоційованого з кардіохірургією є зміна середнього АТ 26 мм рт.ст або більше (ВР 2.8, $p = 0.009$), зміна швидкості потоку крові при ШК на 54 мл/кг/хв. або більше (ВР 0.2, $p < 0.001$), використання затискача бокового пертискання аорти (ВР 3.0, $p = 0.012$) та індекс маси тіла 25 і більше (ВР 4.2, $p = 0.004$) [34].

Дослідження Rahmanian і співав. виявило наступні фактори ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань, яке потребувало ДНЗТ: розвиток ГПН на доопераційному етапі, інфекційний ендокардит, застійна серцева недостатність, повторне кардіохірургічне втручання, цукровий діабет та тривалість ШК більше 180 хв [32].

Фактори ризику смерті пацієнтів з ГПН

Розвиток ГПН є потужним фактором ризику смерті. Так, дослідження Orperт і співав. продемонструвало збільшення відносного ризику смерті в 2,11 рази при розвитку ГПН у пацієнтів з сепсисом [27].

Дослідження Medve і співав. пацієнтів ВІТ виявило схожі результати. Факторами ризику смерті були вік, необхідність проведення ШВЛ, кількість балів за шкалою АРАСНЕ і ГПН ІІІ ст.. важкості [25].

Факторами ризику смерті у пацієнтів з ГПН є необхідність в ШВЛ, порушення функції ЦНС, печінкова недостатність, дисфункція шлунково-кишкового тракту, передіснуючі хронічні захворювання, порушення коагуляції, дихальна недостатність, оліго-, анурія, вік, серцево-судинна недостатність, рівень сечовини крові. Більш високий рН на початку ДНЗТ був асоційований з кращими результатами лікування, а неможливість корекції ацидозу і збільшення кількості систем органів з порушеною функцією протягом 48 год. від початку ДНЗТ асоційовувались з вищим ризиком смерті у ВІТ. Рівень креатиніну і сечовини крові мали слабку кореляцію з результатами лікування [28].

Дослідження Rankin і співав. 1862 пацієнтів з інфекційним ендокардитом, які лікувались хронічним діалізом виявило такі фактори ризику смерті: кардіогенний шок, ураження двох клапа-

нів серця, вік (60 років і більше), ізольоване ураження мітрального клапану, площа поверхні тіла більше 2,1 м², порушення ритму серця, активний ендокардит і жіноча стать [33].

В дослідженні Elahi і співав. 1264 пацієнтів після кардіохірургічних операцій ГПН розвинулось у 5% пацієнтів. Факторами ризику смерті було ГПН на доопераційному етапі ($p < 0.05$), похилий вік ($p = 0.013$), доопераційне підвищення рівня креатиніну ($p = 0.002$), набряк легень в післяопераційному періоді ($p = 0.01$), сепсис ($p = 0.001$), синдром полігранної недостатності ($p = 0.031$) і гіпотензія ($p = 0.031$) [10].

Zhang і співав. (2011) виявили зв'язок між показником 90-денної летальності після початку ДНЗТ у пацієнтів з септичним ГПН і необхідністю застосування норадrenalіну, порушенням коагуляції, кількістю балів за шкалою АРАСНЕ ІІ, розвитком печінкової недостатності та рівнем азотемії [46].

До факторів ризику смерті пацієнтів з септичним ГПН відносять вік (ВР 1,02 на 1 рік збільшення, $p < 0,001$), кількість балів за шкалою SAPS ІІ (ВР 1,02 на 1 бал збільшення, $p < 0,001$), застосування вазопресорів (ВР 1,66, $p < 0,001$), ШВЛ (ВР 2,49, $p < 0,001$), олігоурію (ВР 1,52, $p < 0,001$) [4].

Діагностика ГПН

В клінічній практиці, ГПН визначають, як раптове (в більшості випадків розвивається протягом 1-7 днів) і тривале (понад 24 год.) зниження функції нирок. (ADQI, 2003). Відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р. ГПН - зростання рівня креатиніну крові на 26,5 мкмоль/л або більше протягом 48 год. або зростання рівня креатиніну крові в 1,5 рази або більше від вихідного рівня (який був визначений у попередні 7 днів) або зниження діурезу до менш ніж 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин [19]. Під терміном гостра ниркова недостатність (ГНН) розуміють таке ГПН, яке потребує застосування ДНЗТ [34].

У 2003 р. Робоча група з якості гострого діалізу (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI) була запропонована класифікація ГПН, основною метою якої була стандартизація підходів до діагностики, лікування і класифікації ГПН (табл. 1) [34].

Таблиця 1

Критерії RIFLE гострого пошкодження нирок (ADQI, 2003) [34]

	Критерії ШКФ	Критерії утворення сечі
Ризик (Risk)	Зниження ШКФ на >25% або зростання концентрації креатиніну крові у 1,5 рази або абсолютне збільшення креатиніну крові на 26,5 мкмоль/л.	Діурез < 0,5 мл/кг/год. за 6годин.
Пошкодження (Injury)	Зниження ШКФ >50% або подвоєння концентрації креатиніну крові	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин

Продовження табл. 1

	Критерії ШКФ	Критерії утворення сечі
Недостатність (Failure)	Зниження ШКФ >75% або збільшення концентрації креатину крові в 3 рази і більше. Гостре збільшення концентрації креатиніну крові на 44 мкмоль/л або більше.* Перевищення рівня креатиніну крові значення 350 мкмоль/л.**	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби або анурія протягом 12 годин
Втрата функції (Loss)	Стійка ГНН – повна втрата функції нирок, яка триває більше 4 тижнів.	
Термінальна ХХН (ESKD)	Термінальна стадія хвороби нирок (>3 місяців)	

* та ** - критерії, що застосовуються для діагностики «гострої на хронічну» ниркової недостатності.

Дещо згодом була запропонована класифікація ГПН AKIN (Acute Kidney Injury Network). Ця класифікація виділяє 3 стадії ГПН, які, в цілому, відповідають класам R, I та F класифікації

RIFLE. На відміну від класифікації RIFLE, класифікація AKIN не використовує такий маркер ГПН, як ШКФ (табл. 2) [34].

Таблиця 2

Класифікація гострого пошкодження нирок AKIN [34]

Стадія	Рівень креатиніну крові	Діурез
I	Збільшення > 50% або > 26 мкмоль/л	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 6годин
II	Збільшення \geq 100%	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин
III	Збільшення \geq 200% або концентрація креатиніну > 350 мкмоль/л при збільшенні на \geq 44 мкмоль/л або ДНЗТ	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби або анурія протягом 12 годин
	При раптовому (протягом 48 годин) погіршенні функції нирок встановлюється стадія Ib	

У 2012 році було запропоновано класифікацію KDIGO (табл. 3) де був введений додатковий критерій – підвищення рівня креатиніну на 26 мкмоль/л повинно відбуватись протягом 48 год [19].

Таблиця 3

Класифікація гострого пошкодження нирок KDIGO [19]

Стадія	Рівень креатиніну крові	Діурез
1	Збільшення \geq 26 мкмоль/л протягом 48 годин або в 1,5-1,9 раза від вихідного	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин
2	Збільшення в 2 - 2,9 раза від вихідного	Діурез < 0,5 мл/кг/год. протягом 12 годин
3	Збільшення \geq 3 рази від вихідного або концентрація креатиніну \geq 354 мкмоль/л або необхідність в ДНЗТ	Діурез <0,3 мл/кг/год. протягом доби, анурія протягом 12 годин

Таким чином, сьогодні діагностика ГПН базується на визначенні рівня креатиніну крові та його зміну часі і змінами швидкості утворення сечі.

ЛІКУВАННЯ

Етіологічне лікування ГПН – лікування процесу, який призвів до порушення функції нирок можливе лише у частини хворих (гломерулонефрит, інфекційний ендокардит). У іншій частині пацієнтів таке лікування можливе не завжди враховуючи багатофакторність ГПН. Сучасне лікування визначається стадією ГПН, наявністю супутніх захворювань, тяжкістю стану пацієнта, домінуючими причинами, які її обумовлюють. Іншими словами, лікування хворих базується на розумінні патофізіологічних механізмів, які визначають стан органів і систем хворого та способів їх оптимальної корекції.

Відповідно до останніх рекомендацій, діуретики не повинні застосовуватись для профілактики ГПН (рівень доказовості 1B). Разом з цим, застосування діуретиків в терапії ГПН можливе для зменшення гіпергідратації (рівень доказовості 2C) [19]. Такі рекомендації є наслідком досліджень, які не тільки не продемонстрували позитивного впливу застосування діуретиків на летальність пацієнтів з ГПН, але й виявили їх негативний вплив. Так, проспективне багаточентрове дослідження Uchino і співав. (2004) 1743 пацієнтів з ГПН виявило вищу госпітальну летальність пацієнтів з ГПН, які отримували фуросемід порівняно з контрольною групою (62,4% і 57,1%, відповідно, $p < 0,03$). В дослідженні Mehta et al. (2002) продемонстровано збільшення ризику смерті у 3,12 рази і не відновлення функції нирок у 1,77 раз серед пацієнтів, які отримували фуросемід порівняно з хворими, які його не отримували [34].

Застосування фуросеміду (внутришньовенно в дозі 25 мг/кг/добу або 35 мг/кг/добу внутрішньо) у пацієнтів з олігоурічним ГПН різної етіології призводило до більшої частоти отоксичності і гіповолемії порівняно з плацебо за відсутності впливу на відновлення функції нирок, необхідності проведення ДНЗТ або смертності [34].

Метаналіз Ho і Sheridan (2006) підтвердив результати наведених досліджень. Таким чином, застосування діуретиків не зменшує необхідності в ДНЗТ, не впливає на її тривалість та наслідки лікування. Разом з цим, їх застосування призводить до збільшення ототоксичності [34].

Не рекомендоване застосування з метою профілактики і лікування ГПН низьких доз допаміну (рівень доказовості 1A), фенолдопаму (рівень доказовості 2C), передсердного натрійуретичного пептиду (рівень доказовості 2C і 2B), людського рекомбінатного інсуліно-подібного фактору росту ((rh)IGF-1) (рівень доказовості 1B) [19].

У зв'язку з відсутністю медикаментозного лікування ГПН, яке б мало доведену ефективність (та й взагалі, через складність патогенезу

і багатофакторність ГПН можливості будь-якої монотерапії виглядають сумнівними), сьогодні центральне місце в терапії ГПН належить ДНЗТ.

Разом з цим, наявні рекомендації з лікування ГПН не дають чіткої відповіді на такі питання як показання до початку і припинення ДНЗТ, вибір конкретної методики ДНЗТ. Так, відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р., лікування ДНЗТ у хворих на ГПН повинно розпочинатись негайно при появі порушень водного, електролітного та кислотно-лужного балансу, що загрожують життю. При цьому, при вирішенні питання про застосування ДНЗТ рекомендовано спиратись на широкий перелік клінічних ознак, наявності станів, які можуть бути модифіковані застосуванням ДНЗТ, динаміку лабораторних показників, а не на якийсь певний рівень креатиніну або сечовини крові [19].

Результати мета-аналізу проведеного Karvellas та співав. (2011) показали зниження відносного ризику смерті пацієнтів при «ранньому» початку ДНЗТ, порівняно з «пізнім». Однак, дослідження, які були включені до мета-аналізу мали значну гетерогенність, що не дозволяє зробити однозначних висновків стосовно часу початку ДНЗТ у пацієнтів з ГПН. Крім того, результати цього мета-аналізу свідчать, що «ранній» початок ДНЗТ асоційований з більшою частотою відновлення функції нирок, меншою тривалістю ДНЗТ і меншою тривалістю госпіталізації, порівняно з «пізнім» початком [18].

Результати дослідження NSARF, яке включало пацієнтів з ГПН після хірургічних втручань на черевній порожнині, також свідчать про позитивний вплив на летальність «раннього» початку ДНЗТ. Загальна госпітальна летальність в дослідженні становила 54,1% (43,1% в групі «раннього» початку і 74,5% - в групі «пізнього»). Разом з цим, в цьому дослідженні «ранній» початок визначався, як критеріальність не гірше ніж RIFLE-R, а «пізній» критеріальність RIFLE-I або -F [38].

Гіпергідратація притаманна ГПН. Дослідження Macedo та співав. показало, що затримка рідини, яка може сягати 6,5 л за тиждень, призводить до недооцінки рівня креатинінемії аж до 50%, неправильного визначення стадії ГПН та визначення показань до ДНЗТ [23]. Це одне з пояснень відсутності якогось певного рівня креатиніну і сечовини, у якості показань до ДНЗТ.

Дослідження Vouman et al. (2002), присвячене впливу ранньої високооб'ємної гемофільтрації (72-96 літрів за 24 год.), ранньої низькооб'ємної гемофільтрації (24-36 літрів за 24 год.) і пізньої низькооб'ємної гемофільтрації на госпітальну летальність 106 пацієнтів на ШВЛ не виявило статистично достовірної різниці між групами. 28-денна летальність становила 74,3%

у групі ранньої високооб'ємної гемофільтрації, 68,8% - у групі ранньої низькооб'ємної гемофільтрації і 75% серед пацієнтів, у яких застосовували пізню низькооб'ємну гемофільтрацію [6].

В дослідженні 425 пацієнтів з ГПН Ronco і спіав. продемонстрували позитивний вплив на летальність тривалої вено-венозної гемофільтрації в режимі преділюції в дозі 35 (p=0.0007) і 45 мл/кг/год. (p=0.0013) порівняно із заміщенням зі швидкістю 20 мл/кг/год [35].

Застосування ранньої інтенсивної тривалої вено-венозної гемофільтрації у пацієнтів з ГПН після кардіохірургічних втручань (2л/год.) призвело до зниження госпітальної летальності до 40%, порівняно з 66% прогнозованої летальності за специфічною шкалою (p = 0.003) [5].

Ретроспективне дослідження Gettings et al. раннього (азот сечовини крові 42,6 мг/дл) і пізнього (азот сечовини крові 94,5 мг/дл) початку тривалої ДНЗТ продемонструвало кращу виживаемість пацієнтів, яким тривалу ДНЗТ почали раніше (39% і 20%, відповідно, p = 0.041) [12].

В дослідженні Elahi і спіав. госпітальна летальність пацієнтів після кардіохірургічних операцій була статистично достовірно нижчою (22% і 43%, відповідно, p < 0.05) в групі раннього початку (0,78 дні після операції) порівно з пацієнтами, яким тривала вено-венозна гемофільтрація була розпочата через 2,55 дні після операції [10].

В даний час немає визнаного підходу до вибору типу та режимів проведення ДНЗТ не тільки у пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, але й у пацієнтів з сепсисом і ГПН чи з ГПН в складі СПОН та й просто з ГПН.

Дослідження Schiffel et al 160 пацієнтів з ГПН продемонструвало кращі результати, з точки зору госпітальної летальності, застосування щоденного гемодіалізу порівняно з проведенням гемодіалізу через день (28% і 46%, відповідно, p=0,01). При цьому, у пацієнтів, які лікувались гемодіалізом щодня був кращий контроль азотемії, була меншою частота інтрадіалізної гіпотензії і більш швидке відновлення функції нирок (9 днів і 16 днів, відповідно, p=0,001) [37].

Kron і спіав. продемонстрували зростання 28-денного виживання до 81%, порівняно з 19% прогнозованої за шкалою APACHE II у разі застосування щоденної гемодіалізації у пацієнтів зі СПОН [21].

Найбільші, як за кількістю пацієнтів так і цитуванням, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) не виявили переваги, з точки зору впливу на летальність, будь-якого методу ДНЗТ [39, 41, 43].

РКД VA/NIN Acute Renal Failure Trial Network, яке включало 1122 пацієнти з гострим

пошкодженням нирок, а метою було порівняння інтенсивного лікування (ТВВГФ в дозі 35 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 6 разів на тиждень) і менш інтенсивне лікування (ТВВГФ в дозі 20 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 3 рази на тиждень) не виявило різниці в госпітальній і 60-денній летальності між групами. Серед пацієнтів, які вижили частота повного одужання становила 15,4% і 18,4%, а частота часткового одужання – 8,9% і 9% [41].

РКД RENAL включало 1508 пацієнтів і вивчало вплив більш інтенсивного лікування (ТВВГДФ в дозі 40 мл/кг/год) і менш інтенсивного (ТВВГДФ в дозі 25 мл/кг/год), на 90-денну летальність і вона була ідентична (44,7%) у кожній групі [39].

Когортне дослідження DoReMi, що включало 15 200 пацієнтів, з яких 32,7% мали сепсис, мало метою визначити вплив на летальність інтенсивної інтермітуючої ГД (ІДНЗТ) (6 і більше сесій на тиждень) та інтермітуючого ДНЗТ (менше 6 сесій на тиждень) та інтенсивної тривалої ДНЗТ (ТВВГФ, ТВВГДФ, ТВВГД і ВОГФ в дозі більше 35 мл/кг/год.) зі звичайною тривалою ДНЗТ (менше 35 мл/кг/год.). Летальність у ВРІТ в групі інтенсивної ТДНЗТ становила 60,8%, звичайної ТДНЗТ – 52,5%, інтенсивної ІДНЗТ – 23,6% і звичайної ІДНЗТ – 19,4% [43].

Дослідження впливу висооб'ємної гемофільтрації (50 мл/кг/год.) і надвисокооб'ємної гемофільтрації (85 мл/кг/год.) у 280 пацієнтів з септичним ГПН не виявило статистично достовірної різниці у летальності на 28 (58,3% і 57,3%, відповідно), 60 (62,6% і 59,6%, відповідно) і 90 день (63,3% і 59,6%, відповідно) [46].

При цьому, на сьогодні відома значна кількість клінічних досліджень, які обґрунтовують доцільність застосування тривалих методів ДНЗТ в цілому, і ТВВГФ зокрема, для лікування пацієнтів з сепсисом [34].

Результати нещодавно опублікованого метааналізу (до якого увійшли й наведені вище РКД) також підтвердили відсутність переваг «більш інтенсивного» підходу до ДНЗТ над «менш інтенсивним» [42].

Отже, сьогодні переваги будь-якого методу ДНЗТ з точки зору впливу на летальність пацієнтів з ГПН відсутні. Ще менш вивченим питанням є переваги різних методів ДНЗТ в певних категоріях пацієнтів з ГПН, наприклад при сепсисі, СПОН, після кардіохірургічних втручань тощо.

Відповідно до діючих рекомендації при виборі методу ДНЗТ необхідно спиратись на особливості клінічної ситуації (наприклад, ризик кровотечі) і використовувати інструментуючи і тривалі методи, як комплементарні.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

ГПН розвивається у 5% всіх госпіталізованих пацієнтів. За наявності таких факторів ризику розвитку ГПН як сепсис, синдром поліорганної недостатності, необхідність ШВЛ, кардіохірургічні втручання частота розвитку ГПН може сягати 70%. Розвиток ГПН, в свою чергу, призводить до збільшення госпітальної смертності у 3-10 разів порівняно з пацієнтами без ГПН і має негативний вплив на віддалені результати лікування. У випадку розвитку ГПН, яка потребує ДНЗТ у пацієнтів з сепсисом та/або СПОН госпітальна летальність перевищує 80%.

На сьогодні немає переконливих доказів переваг будь-якого з методів ДНЗТ у пацієнтів з ГПН. Наявні методи ДНЗТ є не конкуруючими, а комплементарними, і їх раціональне використання може знизити рівень летальності пацієнтів з ГПН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Anderson R.* Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery / Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, Henderson WG, Hammermeister KE, Grover FL, Shroyer AL. // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1127-1134.
2. *Abelha F.* Determinants of postoperative acute kidney injury / Abelha Fernando Jose, Miguela Botelho, Vera Fernandes and Henrique Barros. // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 7.
3. *Bagshaw S.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation / Bagshaw S., Carol George, Rinaldo Bellomo for the ANZICS Database Management Committee // *Critical Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. 47.
4. *Bagshaw S.* Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes / Bagshaw S. Shigehiko Uchino, Rinaldo Bellomo, Hiroshi Morimatsu, Stanislao Morgera, Miet Schetz, Ian Tan, Catherine Bouman, Ettiene Macedo, Noel Gibney, Ashita Tolwani, Heleen M. Oudemans-van Straaten, Claudio Ronco, and John A. Kellum for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigator // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 431-439.
5. *Bent P.* Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery / Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Matalanis G, Raman J, Rosalion A, Buxton B. // *Ann Thorac Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 832-837.
6. *Bouman C.* Effects of early high-volume venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomised trial / Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. // *Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 2205-2211.
7. *Chertow G.* Preoperative renal risk stratification / Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. // *Circulation.* – 1997. Vol. 95. – P. 878-884.
8. *Conlon P.* Acute renal failure following cardiac surgery / Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1158-1162.
9. *Cruz D.* North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria / Cruz D. Bolgan I., Perazell M. et al. // *CJASN* doi: 10.2215/CJN.03361006.
10. *Elahi M.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure / Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2004. Vol. 26. – P. 1027-1031.
11. *Finn W.* The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy // Finn W. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21 [Suppl 1]. P. i2–i10.
12. *Gettings L.* Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late / Gettings L., Reynolds H, Scalea T. // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 805-813.
13. *Haase M.* A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study / Haase M., Bellomo R., Matalanis G., Calzavacca P., Dragun D., Haase-Fielitz A. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 1370-1376.
14. *Hobson C. E.* Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery / Hobson C. E. Yavas S., Segal M.S., Schold J.D., Tribble C. G., Layon A. J., Bihorac A., // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
15. *Hoste E.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / Hoste E., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D., De Bacquer D., Kellum J. // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. 73.
16. *Iakovou I.* Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention / Iakovou I et al. // *J Invasive Cardiol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 18-22.
17. *Jyrala A.* Effect of mild renal dysfunction (s-creat 1,2-2,2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients / Jyrala A, R.E. Weiss, R.A. Jeffries, G.L. // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2010. – Vol. 10. – P. 777-782.
18. *Karvellas C.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Karvellas Constantine J, Maha R Farhat, Imran Sajjad, Simon S Mogensen, Alexander A Leung, Ron Wald, Sean M Bagshaw. // *Critical Care.* – 2011. Vol. 15. – P. 72.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // *Kidney Inter.* – 2012. – Vol. Suppl. 2. – P. 1-138.
20. Knapik P. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / Knapik P, Rozentryt P., Nadziakiewicz P., Polonski L., Zembala M. // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P.1101-1106.
21. Kron J. Extended daily on-line high-volume haemodiafiltration in septic multiple organ failure: a well-tolerated and feasible procedure / Kron Joachim, Susanne Kron, Reinhard Wenkel, Hans-Uwe Schuhmacher, Ulrike Thieme, Til Leimbach, Hartmut Kern, Hans-H. Neumayer and Torsten Slowinski. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. Vol.100. – P. 1-7.
22. Lameire N. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI / Lameire Norbert , Wim Van Biesen, Eric Hoste and Raymond Vanholder. // *NDT Plus.* – 2008. – Vol. 6. – P. 392-402.
23. Macedo E. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients / Etienne Macedo, Josee Bouchard, Sharon H Soroko, Glenn M Chertow, Jonathan Himmelfarb, T Alp Ikizler, Emil P Paganini, Ravindra L Mehta for for the Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) study // *Critical Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 82.
24. Mack M. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures / Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, Culler SD, Becker ER. // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P. 761-766.
25. Medve L. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study / Laszlo Medve, Csaba Antek, Balazs Paloczi, Szilvia Kocsi, Bela Gartner, Zsuzsanna Marjanek, Gabor Bencsik. // *BMC Nephrology.* – 2011. – Vol. 12. – P. 43.
26. Metra M. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical implication and prognostic significance / Metra M., S. Nodari, G. Parinello et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2008. – Vol. 10. – P. 188-195.
27. Oppert M. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study / Oppert Michael, Christoph Engel, Frank-Martin Brunkhorst, Holger Bogatsch, Konrad Reinhart, Ulrich Frei, Kai-Uwe Eckardt, Markus Loeffler and Stefan John for the German Competence Network Sepsis (Sepnet). // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 175.
28. Ostermann M. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury// Ostermann Marlies and Rene WS Chang. // *Critical Care.* – 2009. - Vol. 13. – P. 175.
29. Page U. Using tracking data to find complications that physicians miss: the case of renal failure in cardiac surgery / Page US, Washburn T. // *Jt Comm J Qual Improv.* – 1997. Vol. 23. – P. 511-520.
30. Parmar A. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury / Parmar A., Langenberg C., Wan L., May C.N., Bellomo R., Bagshaw S.M. // *Current Drug Targets.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1169-1178.
31. Perez-Valdivieso J. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / Perez-Valdivieso Jose Ramon Pablo Monedero, Marc Vives, Nuria Garcia-Fernandez, Maira Bes-Rastrollo for the GEDRCC (Grupo Espanol de Disfuncion Renal en Cirugia Cardiaca). // *BMC Nephrology.* – 2009. – Vol. 10. – P. 27.
32. Rahmanian P. Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and a analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery / Rahmanian P.B. F. Filsoufi, J.G. Castillo et al. // *The Journal of Heart Valve Disease.* – 2008. – Vol. 17. – P. 657-665.
33. Rankin J. The risk of Valve Surgery for Endocarditis in Patients with Dialysis-Dependent Renal Failure / Rankin J.S., S. Milford-Beland, S.M. O'Brien et al // *The Journal of Heart Valve Disease.* – 2007. – Vol. 16. – P. 617-622.
34. Ronco C. *Critical Care Nephrology* / Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. 2nd ed // Saunders – 2009.
35. Ronco C. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial / Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 9223. – P. 26-30.
36. Sadeghi H. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction / Sadeghi HM et al. // *Circulation.* – 2003. - Vol. 108. – P. 2769-2775.
37. Schiff H. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure / Schiff H, Lang SM, Fischer R. // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. P. 305-10.
38. Shiao C. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery / Shiao Chih-Chung , Vin-Cent Wu, Wen-Yi Li, Yu-Feng Lin, Fu-Chang Hu, Guang-Huar Young, Chin-Chi Kuo, Tze-Wah Kao, Down-Ming Huang, Yung-Ming Chen, Pi-Ru Tsai, Shuei- Liang Lin, Nai-Kuan Chou, Tzu-Hsin Lin, Yu-Chang Yeh, Chih-Hsien Wang, Anne Chou, Wen-Je Ko, Kwan-Dun Wu for the National Taiwan University Surgical Intensive Care Unit- Associated Renal Failure (NSARF) Study Group. // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 171.
39. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients / The RENAL Replacement

- Therapy Study Investigators // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1627-1638
40. *Uchino S.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / Uchino S, Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (7). – P. 1913-1917
41. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. / VA/NIH // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.
42. *Van Wert R.* High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / Van Wert R., Friedrich J.O., Scales D.C., Wald R., Adhikari N.K.J. for the University of Toronto Acute Kidney Injury // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No.5].
43. *Vesconi S.* Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury / Vesconi S., Cruz D.N., Fumagalli R., Kindgen-Milles D., Monti G.P., Marinho A., Formica M., Marchesi M., Robert R., Livigni S., Ronco C. for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group) // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. – R57 (doi:10.1186/cc7784).
44. *Vincent J-L.* Classification, Incidence and Outcomes of Sepsis and Multiple Organ Failure / Vincent J-L., Taccone F., Schmit X. // *Acute Kidney Injury.* Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* – 2007. - Vol. 156. – P. 64-74].
45. *Wi J.* Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / Wi Jin, Young-Guk Ko, Jung-Sun Kim, Byeong-Keuk Kim, Donghoon Choi, Jong-Won Ha, Myeong-Ki Hong, Yangsoo Jang. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 1753-1757.
46. *Zhang P.* Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: single-center randomized clinical trial / Zhang P., Yang Y., Rong L., Zhang Y., Xie W., Chen J. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 0. – P. 1-6.

Надійшла до редакції 23.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012