

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛОРУССКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.61-053.2-08-039.35-036.8

МИРОНОВ
Леонид Леонидович

**КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Минск, 2015

Научная работа выполнена в Государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный консультант: **Канус Иван Иванович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Марочков Алексей Викторович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная больница»

Кирковский Валерий Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Шестакова Лиана Геннадьевна - доктор медицинских наук, заведующий отделением экстракорпорального кровообращения ГУ РНПЦ «Кардиология»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «11» «марта» 2015 года в 13⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.03 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, тел. (8-017) 287-00-68, e-mail: rimvlad@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «06» февраля 2015 года

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
кандидат медицинских наук

_____ В.В. Римашевский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Данная научно-исследовательская работа проведена в рамках научной программы «Разработать и внедрить в клиническую практику программу комплексной интенсивной терапии острой почечной недостаточности (ОПН) у детей» (Государственная регистрация № 20012285 от 27.06.2001 г.), включенной в план научной работы Белорусской медицинской академии последиplomного образования. Срок выполнения – 2001-2003 гг.

Тема диссертационной работы соответствует п.п. 4.2 и 6.6 «Перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь (РБ) на 2011-2015 гг.» (согласно постановлению Совета Министров РБ от 19.04.2010 г. № 585).

Цель исследования: патогенетическое обоснование и оптимизация комплексной интенсивной терапии, направленной на снижение тяжести клинического течения и летальности у детей с острой почечной недостаточностью различной этиологии.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру, этиологию и особенности клинического течения ОПН у детей, и на основе полученных данных разработать и обосновать концепцию организации системы специализированной медицинской помощи детям с нарушением выделительной функции почек.
2. Установить наиболее информативные клиничко-лабораторные критерии оценки степени тяжести, прогнозирования течения и исхода ОПН.
3. Выявить патофизиологические механизмы прогрессирования ОПН у детей и основные причины, ведущие к неблагоприятному исходу.
4. Определить оптимальные режимы почечной заместительной терапии на основе их сравнительной оценки с учетом особенностей течения ОПН у детей.
5. Разработать и внедрить в клиническую практику патогенетически обоснованную комплексную интенсивную терапию ОПН у детей, доказать ее эффективность в улучшении результатов лечения и снижении летальности.

Научная новизна

Автором впервые выявлены основные клинические варианты развития ОПН в детском возрасте, определены наиболее информативные предикторы ее развития и клиничко-лабораторные критерии риска неблагоприятного исхода. Впервые предложена методика количественной оценки тяжести клинического течения, оптимального лабораторного мониторинга и оценки эффективности интенсивной терапии ОПН у детей. Установлены ведущие патофизиологические механизмы прогрессирования данного патологического синдрома, позволившие разработать патогенетически обоснованную комплексную интенсивную терапию ОПН. Автором

впервые в стране разработана и внедрена в клиническую практику система специализированной помощи детям с нарушением выделительной функции почек.

Положения, выносимые на защиту

1. В возрастной структуре детей с ОПН преобладают пациенты раннего возраста. Темпы развития ОПН зависят от особенностей вызывающих ее причин, среди которых ведущую роль играет гемолитико-уремический синдром. Для детского возраста характерны три варианта формирования ОПН: молниеносная, острая и подострая формы. Быстрое прогрессирование и тяжесть эндотоксикоза у детей с ОПН требуют раннего включения в программу интенсивной терапии заместительных методик – ИВЛ и почечной заместительной терапии, поскольку имеется прямая зависимость уровня летальности от сроков начала специализированного лечения.

2. Прогностически значимыми факторами риска развития ОПН в детском возрасте являются раннее появление массивной протеинурии и изменения мочевого осадка. Прогностически неблагоприятными факторами течения ОПН у детей являются длительно сохраняющиеся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса и уровней IgA и IgG в сыворотке крови, высокая степень инвазивности лечебно-диагностических манипуляций. Имеется тесная прямая корреляционная связь между количеством баллов по шкале PRISM и летальностью.

3. Ведущими причинами неблагоприятного течения острой почечной недостаточности у детей являются нарушения микроциркуляции, наблюдающиеся в органах и тканях на всем протяжении заболевания. В клиническом течении ОПН выявлены два критических периода, характеризующихся высоким риском летального исхода: ранний – на фоне острой блокады микроциркуляции, и поздний, обусловленный присоединением к микроциркуляторным расстройствам дистрофически-некротических изменений в органах и тканях ишемического генеза. Наиболее частыми осложнениями, ухудшающими результаты лечения ОПН у детей, являются острая дыхательная недостаточность, осложнения диализной терапии вследствие быстро развивающихся расстройств волемического статуса пациентов, а также нозокомиальные инфекции.

4. Гемодиализ является эффективным и безопасным методом почечной заместительной терапии у детей. Ведущими причинами осложнений диализной терапии являются недостаточная оценка волемического статуса пациента и ошибки в подборе объемно-скоростных параметров ультрафильтрации, приводящие к снижению объема циркулирующей крови ребенка. Оптимальным режимом является гемодиализ со скоростью ультрафильтрации не более 10 мл/кг/час при продолжительности сеанса до 150 минут, однако даже в щадящем режиме гемодиализ оказы-

валяет существенное влияние на газовый состав крови детей и приводит к повышению кислородной цены дыхания, что при неадекватном выборе режима гемодиализа может приводить к развитию острой дыхательной недостаточности.

5. На основе сравнительного анализа различных лечебно-организационных тактик разработаны научно-методические основы организации специализированной медицинской помощи и комплексная интенсивная терапия детей с ОПН, включающая нормализацию микроциркуляции и устранение ишемии почечной ткани, стимуляцию процессов естественной детоксикации организма, ограничение продукции уремических токсинов и предупреждение их повреждающего действия на органы и ткани, оптимизированы режимы почечной заместительной терапии. Применение предложенных принципов интенсивной терапии привело к улучшению клинических результатов.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором лично сформулирована проблема, определены цель и задачи, объем исследования, определены методология и методики исследования, разработаны протоколы клинического обследования и интенсивной терапии 272 пациентов, проведено динамическое клиническое наблюдение за пациентами, выполнялись лечебные и диагностические манипуляции, анализ результатов клинико-лабораторных исследований, эффективности проводимого лечения, выполнены оценка и систематизация полученных результатов, их статистическая обработка, оформление диссертационного исследования.

Проведение общеклинических, функциональных (УЗИ, ЭКГ), рентгенологических, микробиологических исследований выполнялось совместно с сотрудниками УЗ ГК БСМП г. Минска. Изучение динамики иммунологического статуса, активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы у детей с ОПН выполнялось соискателем совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Совместно с соавторами (И. И. Канус, Л. Л. Миронов, П. В. Богович, В. В. Баханович, В. В. Бельский, Е. Н. Валенкова, А. А. Дедейко, Ю. А. Тимофеев) проведен анализ наиболее типичных ошибок в обследовании и лечении детей на стадии формирования ОПН [3, 18]. На основании накопленного опыта предложены принципы интенсивной терапии острой почечной недостаточности и ее осложнений [1, 3, 4, 18, 22, 26, 27, 39, 43, 44] и критерии оценки эффективности проводимой интенсивной терапии детей с ОПН [23].

Автором изучены основные причины неблагоприятных исходов ОПН у детей [1, 19, 30] влияние этиологического, возрастного и сезонного факторов на течение и исход ОПН в детском возрасте. Установлено, что наиболее тяжелое нарушение

выделительной функции почек наблюдается у детей младшего возраста с тромбоцитопенической пурпурой, гнойно-септическими заболеваниями, генерализованной вирусной инфекцией [2, 18, 29, 31, 36]. Предложен и апробирован оптимальный диагностический алгоритм у детей с ОПН [1, 35].

Совместно с соавторами (Сукало А.В., Летковская Т.А.) изучен характер морфологических изменений внутренних органов детей с нарушением выделительной функции почек, их динамика в процессе развития и лечения ОПН и роль в формировании полиорганной дисфункции. Выяснено, что во всех периодах ОПН в органах и тканях превалируют морфологические маркеры ДВС-синдрома, сопровождающиеся блокадой микроциркуляции и дистрофически-некротическими изменениями ишемического генеза [1, 5, 17, 37, 41]. В работах [6, 7, 38] показана роль ГУС в патогенезе почечных нарушений у детей, специфичность его патогенетических механизмов, сложности диагностики в продромальном периоде (соавтор Канус И.И.). Определено влияние длительности олигоанурической стадии и возраста детей с ОПН на вероятность риска наступления летального исхода. Впервые установлено наличие двух «уязвимых периодов» в ходе развития патологического процесса, характеризующихся наиболее высоким риском смерти [1, 8, 19, 32, 34]. В работах [4, 9, 20] впервые описаны клинические варианты развития ОПН (соавторы Канус И.И., Богович П.В.). Показано, что раннее (на 2 сутки от начала заболевания) появление протеинурии и изменения мочевого осадка (лейкоцитурию и гематурию различной выраженности) является предиктором развития ОПН у детей. Установлено, что прогностически неблагоприятными факторами течения ОПН у детей являются длительно сохраняющийся микроцитоз, снижение лимфоцитарного индекса менее 0,31, снижение уровней IgA и IgG в сыворотке крови на 50% и более от нормальных значений [21]. Выявлено, что одним из условий повышения безопасности инфузионно-трансфузионной терапии ОПН в детском возрасте является поддержание адекватного соотношения кристаллоидов и коллоидов, которое имеет принципиальные различия в зависимости от периода ОПН, и предложены оптимальные варианты инфузионно-трансфузионной терапии [1, 10, 33]. Предложен новый способ количественной оценки степени тяжести ОПН в детском возрасте, позволяющий, в отличие от существующих, уже в первые сутки пребывания пациента в стационаре определить ее возможный исход и объемы интенсивной терапии [1, 11]. В работах [1, 12] определены причины диализной непереносимости и предложены пути повышения безопасности гемодиализа. Установлена гетерогенность ведущих патогенетических механизмов развития острой дыхательной недостаточности в различных периодах ОПН, а также оценено влияние некоторых компонентов интенсивной терапии на функцию дыхательной системы детей [13, 28, 42]. В работах [1, 14, 24, 25, 40] оценена роль нозокомиальной инфекции в течении и исходе

ОПН, показано, что особенностью инфекционных осложнений у данной категории пациентов является полифокальность поражения и полиморфизм возбудителей. На основе изучения особенностей изменений лейкограмм детей с ОПН [1, 15] показано, что они соответствуют изменениям, характерным для пролонгированной системной воспалительной реакции. а отсутствие признаков терминации воспаления указывает на неблагоприятный исход ОПН. Установлено, что информационная ценность общепринятых лабораторных показателей неравнозначна в разные периоды ОПН; максимально развернутый лабораторный мониторинг параметров гомеостаза необходим только в олигоанурическом периоде и по мере стабилизации состояния пациента число небезопасных инвазивных клинических исследований можно обоснованно сократить [1, 16]. Конкретное личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, составило 94%.

По материалам диссертационного исследования утверждена инструкция по применению: «Метод интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей», соавторы Канус И.И., Богович П.В.).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации представлены в виде докладов и постерных презентаций на IV съезде анестезиологов-реаниматологов Республики Беларусь (Гродно, 2000); международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Минск, 2000); международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы теории, практики медицины и подготовки научных и профессиональных кадров» (Минск, 2002 г.); IV Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы пульмонологии» (Минск, 2002 г.); международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Гомельской городской больницы скорой медицинской помощи (Гомель, 2002); научно-практической конференции, посвященной 25-летию Минской городской клинической больницы скорой медицинской помощи (Минск, 2003); республиканском семинаре детских анестезиологов-реаниматологов «Актуальные проблемы анестезии и интенсивной терапии у детей раннего возраста» (Могилев, 2003); XIII Всемирном конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Париж, 2004); V съезде анестезиологов-реаниматологов Республики Беларусь (Гомель, 2004); международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию кафедры скорой и неотложной помощи ХМАПО (Харьков, 2005); VI Республиканском съезде анестезиологов и реаниматологов «Новые технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Минск, 2008); республиканской научно-практической конференции (интенсивная терапия полиорганной недостаточности) (Минск, 2009); VII Республиканском съезде анестезиологов и реаниматологов «Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии

и реаниматологии» (Брест, 2012); IV Международной научно-практической конференции «Экстракорпоральная коррекция в интенсивной терапии критических состояний» (Минск, 2013); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. К 80-летию профессора Кануса И.И.» (Минск, 2014).

Результаты исследования внедрены в работу УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», УЗ «Могилевская областная больница», УЗ «Гомельская областная больница», УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска», в учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Гродненский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, из них монографий – 1 (12 авторских листов), 23 статьи (7,42 авторского листа), соответствующие пункту 18 Положения ВАК о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, материалов конференций и тезисов докладов – 20 (3,6 авторского листа). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей 6 глав, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 231 странице, иллюстрирована 31 таблицей и 58 рисунками. Объем, занимаемый иллюстрациями и таблицами, составляет 40 страниц. Библиографический список содержит 368 источников: 76 – русскоязычных и 292 – иностранных авторов; список публикаций соискателя состоит из 44 работ (всего – 30 страниц).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Обследование и лечение 272 пациентов с ОПН детского возраста проводилось по разработанной методике в отделении интенсивной терапии и реанимации ГК БСМП г. Минска, с 1994 года – в республиканском центре интенсивной терапии пациентов с ОПН ГК БСМП г. Минска.

Контроль параметров гомеостаза, функций органов и систем детей с целью оценки выраженности патологического процесса и эффективности проводимой те-

рапии осуществлялся с применением лабораторных, электрофизических, рентгенологических и ультразвуковых унифицированных методов исследования. При помощи тест-наборов фирм «Bayer» (Австрия), «Abbott» (США), «Boeringer Mannheim», «Hospitex» (ФРГ), «Анализ Х» (Республика Беларусь) по стандартным методикам и на анализаторах «Technikon RA-1000» (Австрия), «Spectrum» (США) изучался морфологический состав форменных элементов крови и биохимические показатели крови и мочи. Электролитный состав крови исследовали методом пламенной фотометрии электролитными приставками к газовым анализаторам крови. Методом цветной реакции с сульфифосфованилиновым реактивом и трехступенчатой тонкослойной хроматографии определялся уровень содержания общих липидов и некоторых их классов в сыворотке крови. Контроль кислотно-основного состояния крови выполнялся на анализаторах «Nova biomedical/State profile ultra» (США) и «ABL-620» (Дания).

Об активности перекисного окисления липидов судили по содержанию первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диенконъюгатов, малонового диальдегида. Для количественной характеристики процессов ПОЛ использовали показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длине волны 233 нм, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. О состоянии антиоксидантной системы судили по наличию в сыворотке крови неферментативных ингибиторов свободнорадикального окисления – редокс-витаминов А и Е. Уровень альфа-токоферола и ретинола в сыворотке крови исследовали в одной пробе методом спектрофлюориметрии на флюориметре «Hitachi».

Определение уровня иммунных комплексов в сыворотке крови проводилось с использованием боратного буфера путем определения оптической плотности в образцах относительно контроля при длине волны 440 нм и длине оптического пути 10 мм. Результат выражался в единицах оптической плотности в 100 мл сыворотки крови: (опыт-контроль) $\times 1000$. Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, G и М исследовали методом РИД в агаре.

Клиническое и биохимическое исследование мочи осуществлялось по стандартным методикам. Контроль состояния сердечно-сосудистой системы осуществлялся путем регистрации электрокардиограмм, двухмерной эхокардиографией на аппаратах SSH-60 А (Toshiba, Япония), Siemens – Sanoline, SL-450, SL-250 (Германия), Acusson 128 XP (США). Проводился мониторинг основных параметров жизнедеятельности пациента (АД, ЧСС, насыщение крови кислородом, температура тела, число дыханий) прикроватными модульными мониторными системами НРМ1205 А Omni Care, Model 24/24С с центральным монитором М 2360А (Hewlett Packard, США). Выполнялось бактериологическое исследование биосред пациента (кровь, моча, мокрота, отделяемое из кишечника и др.) на определение типа возбудителя инфекционного процесса и чувствительности его к антибиотикам диско-

диффузионным методом, рентгенологический контроль состояния органов грудной клетки и брюшной полости. Результаты исследований сравнивались с нормативными показателями соответствующих возрастных групп, с данными, полученными при обследовании детей на базе НИЛ БелМАПО, а также сопоставлялись в динамике патологического процесса между умершими и выжившими детьми.

Тяжесть состояния детей с ОПН, и оценка степени риска смерти определялись при помощи шкалы PRISM II (Pediatric Risk of Mortality Score II).

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета статистического анализа «Statistica 6.0» (Statsoft). В случае, когда полученные результаты подчинялись законам нормального распределения, применялись методы параметрического анализа, при несоответствии законам нормального распределения – методы непараметрического анализа. В работе использованы значения средней (M) и стандартного отклонения (σ), медианы (Me), межквартильного интервала ($Q_{25}-Q_{75}$). Доверительный интервал для среднего генеральной совокупности определяли при уровне значимости 0,05. Для сравнения групп по одному из изучаемых признаков рассчитывали критерий Стьюдента (t) при нормальном распределении, u -test Манна-Уитни – при несоответствии законам нормального распределения. Для изучения связи признаков применяли метод корреляционного анализа с расчетом критерия Пирсона. Анализ выживаемости проводился путем построения таблиц времен жизни.

Для вероятностной оценки информативности лабораторных показателей проводилось построение характеристических ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) с определением их площадей под кривой в программе MedCalc версии 7.4.4.1. Рассчитывались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, положительная и отрицательная диагностическая ценность. В зависимости от площади под кривой оценивалось качество модели: в интервале от 0,9 до 1,0 – качество модели отличное, от 0,8 до 0,9 – качество модели очень хорошее, от 0,7 до 0,8 – качество модели хорошее, от 0,6 до 0,7 – качество модели среднее, от 0,5 до 0,6 – качество модели неудовлетворительное (Н. Паклин, 2008). Различия считались статистически значимыми при уровне $P < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика детей с острой почечной недостаточностью. В основу исследования положен опыт стационарного лечения 272 детей с ОПН различной этиологии за 17-летний период (с 1987 по 2003 гг.). Мальчиков было 155 (56,99%), девочек – 117 (43,01%). Средний возраст пациентов составил $35,31 \pm 2,58$ месяца (от 4 месяцев до 14 лет). Основная доля детей с ОПН представлена возрастом от 1 до 3

лет (207 детей или 76,10%), причем наблюдается абсолютное преобладание грудных детей (164 ребенка или 60,29%) (рисунок 1).

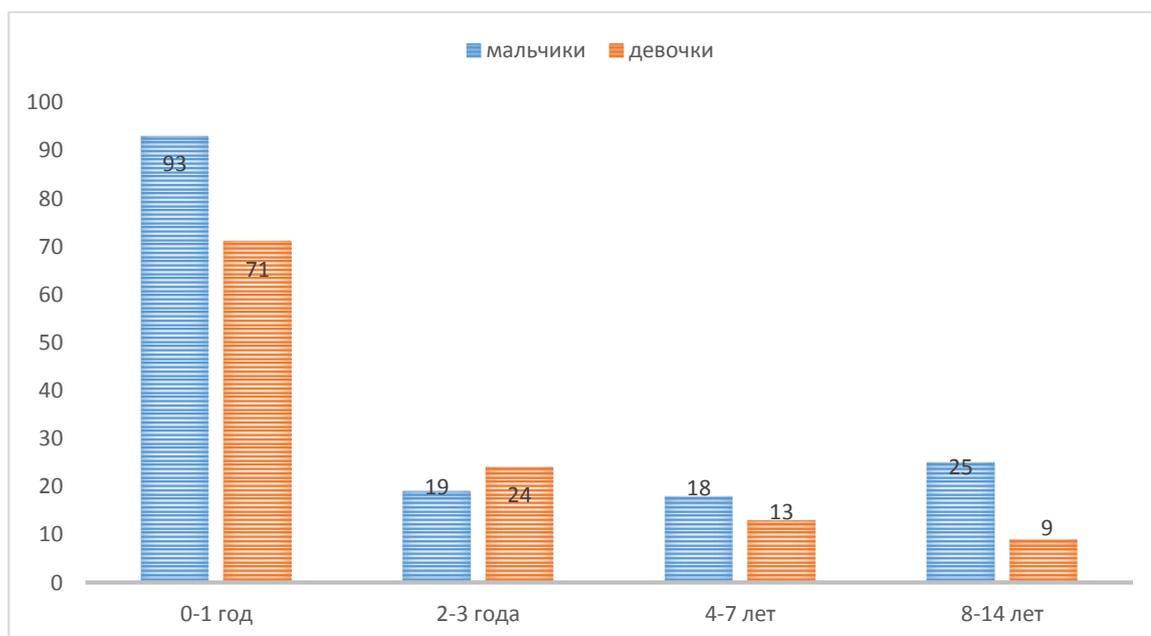


Рисунок 1. – Распределение детей с ОПН по полу и возрасту

Обращает на себя внимание, что каждые 4 года отмечалось значительное (в 1,4 – 2,25 раза) возрастание числа детей с ОПН. Преобладающей причиной нарушения выделительной функции почек у детей явился ГУС (73,16% от общего числа детей с ОПН), опережая по частоте развития ОПН острый гломерулонефрит (6,25%) и острый интерстициальный нефрит (5,51%) (рисунок 2).

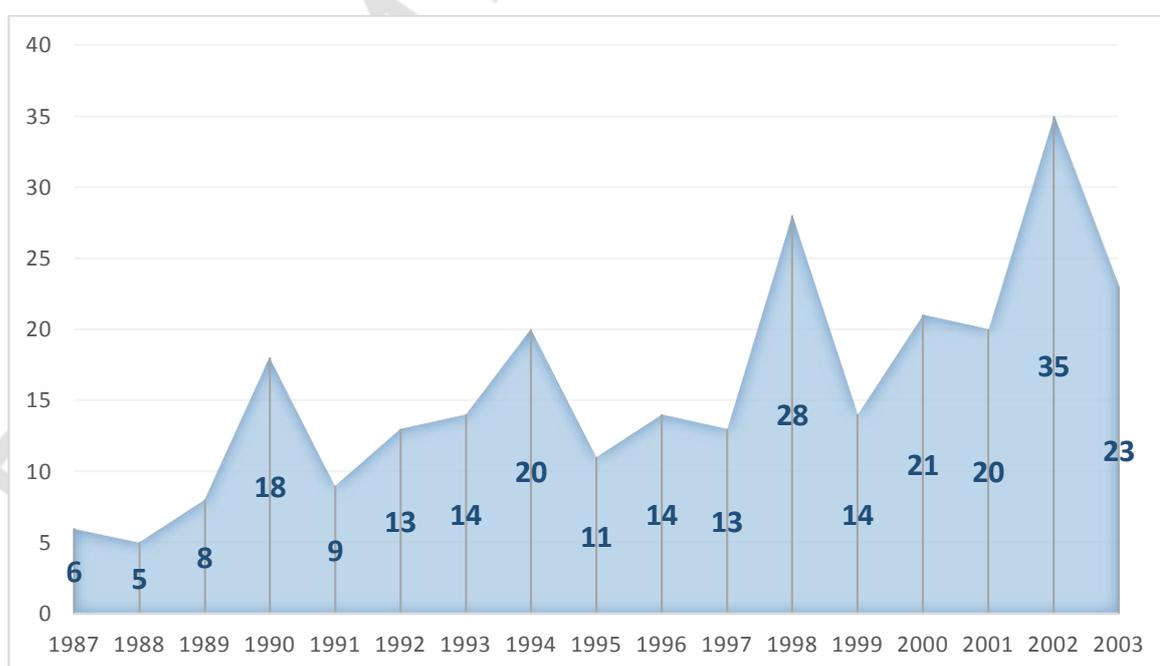


Рисунок 2. – Распределение детей с ОПН по годам наблюдения

Удельный вес всех других причин ОПН у исследуемой группы детей составил лишь 15,07% (таблица 1).

Таблица 1. – Распределение причин ОПН у детей в зависимости от возраста

Причины ОПН	Возраст	
	< 5 лет	5 и> лет
Гемолитико-уремический синдром	188	11
Острый гломерулонефрит	1	16
Острый интерстициальный нефрит	9	6
Генерализованная вирусная инфекция	1	2
Сепсис	0	1
Острые кишечные инфекции без развития ГУС	7	0
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	2	2
Острые экзогенные отравления	1	2
Онкозаболевания	0	4
Менингококковая инфекция	4	0
Острая хирургическая абдоминальная патология	1	2
Другие причины	7	5
Всего:	221	51

Госпитализация детей в ГК БСМП проводилась на 2-8 сутки от начала заболевания (в среднем через $3,41 \pm 0,54$ сут.). Результаты клинических исследований и интенсивной терапии сравнивались в группах выживших (1 группа – 178) и умерших (2 группа – 94) детей. Время пребывания детей с ОПН в стационаре условно разделено на 4 этапа:

- I этап – период анурии (1-я неделя заболевания). Средняя длительность анурии составила $7,15 \pm 0,41$ сут.;
- II этап – фаза начального восстановления диуреза (диурез не превышал 0,5 мл/кг/час), что соответствовало 2-й неделе заболевания. Среднее время от поступления до появления начального диуреза составило $9,38 \pm 0,65$ сут.;
- III этап – фаза полиурии (3-я неделя заболевания). Сроки наступления полиурии составили в среднем $17,46 \pm 0,72$ сут.;
- IV этап – период, охватывающий срок после 3 недель пребывания в ОИТР.

Несмотря на существенные различия в течении ОПН у выживших и умерших детей мы преднамеренно сравнивали эти категории пациентов в соответствии с выделенными этапами. Такой подход, логически вытекающий из цели настоящего исследования, был направлен на выяснение сроков наступления и характера ключевых изменений в картине патологического процесса, которые обуславливали неблагоприятное развитие заболевания и позволяли прогнозировать и предупреждать их наступление.

Клинические варианты формирования ОПН у детей. Средние сроки формирования ОПН среди обследованных детей составили $4,04 \pm 0,45$ суток (от 1 до 19 суток). Такие колебания сроков развития нарушений функции почек определялись причиной заболевания, в связи с чем мы наблюдали три клинических варианта развития ОПН.

Молниеносное начало. Характерно для детей с сохраняющимися в течение 4-6 часов нарушениями гемодинамики и/или дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК), что на протяжении 1-2 суток приводило к прогрессирующему ухудшению выделительной функции почек. Такой вариант наблюдался у 27,66% детей, в основном с острыми кишечными инфекциями, менингококцемией, сепсисом, острыми экзогенными отравлениями.

Острое начало. Характерно наличие продромального периода, проявляющегося симптомами основного заболевания. Олигоанурия развивалась в течение 3-6 суток. Данный вариант встречался наиболее часто (63,83%), как правило, среди детей с острыми кишечными инфекциями и при острой хирургической абдоминальной патологии.

Подострое начало. ОПН развивалась в течение 7 и более суток с постепенным снижением диуреза и нарастанием симптомов уремической интоксикации на фоне терапии основного заболевания. Данный вариант выявлен у 8,51% детей. Основной причиной нарушения функции почек были инфекционно-аллергические или аутоиммунные процессы – острый интерстициальный нефрит и острый гломерулонефрит.

Клинико-лабораторные предикторы развития ОПН у детей. Наиболее ранним предиктором ОПН, выявленным у 256 обследованных детей (94,1%), явилась протеинурия. Средний уровень ее составил $5,52 \pm 2,0$ г/л (от 0,033 до 9,0 г/л), сроки возникновения – $1,98 \pm 0,14$ суток. Прогностически значимым было появление протеинурии на 2-е сутки от начала заболевания (рисунок 3).

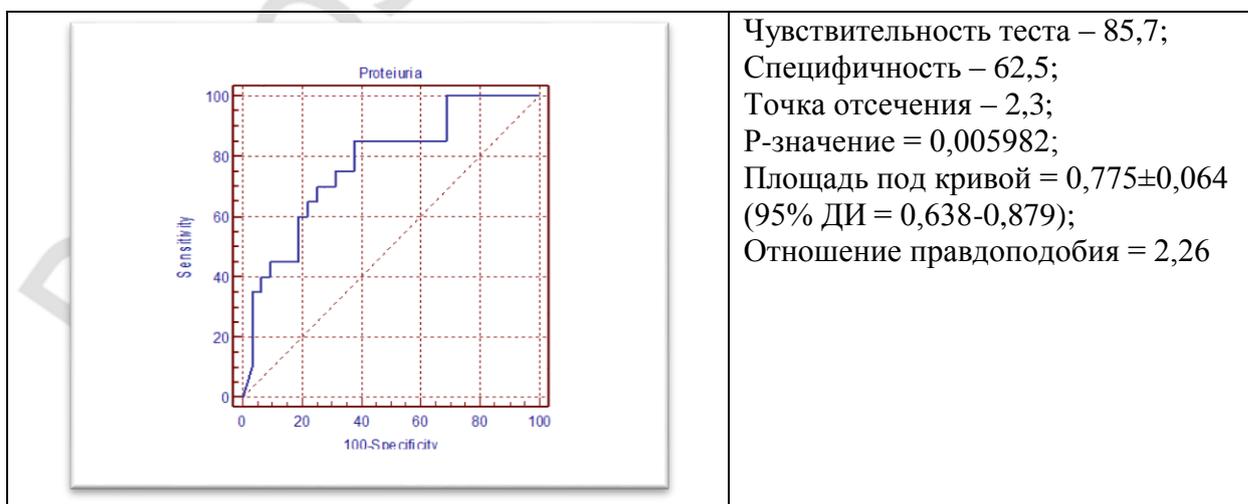


Рисунок 3. – Прогностическая значимость протеинурии в первые 2 суток от начала заболевания

Исследование данного показателя в динамике не повышало его прогностической ценности ($\chi_2=0,18$, $P>0,5$).

Изменения мочевого осадка чаще всего проявлялись лейкоцитурией различной выраженности, наблюдавшейся у 245 обследованных детей (90,1%). Прогностически неблагоприятным было раннее появление лейкоцитурии и микрогематурии (на 1-2 сутки от начала болезни); выявление этих изменений в динамике (на 3 и последующие сутки) также не являлось прогностически значимым ($\chi_2=0,26$ и $0,47$; $P=0,6109$ и $0,4920$).

Среднее число эритроцитов на день поступления в стационар составляло $3,41\pm 0,11\cdot 10^{12}/л$, уровень гемоглобина – $107,91\pm 3,78$ г/л. Число лейкоцитов составило в среднем $17,63\pm 1,29\cdot 10^9/л$. Ранние изменения касались содержания общего белка и альбуминов. При поступлении в стационар их уровень в крови составлял $60,51\pm 2,35$ и $30,92\pm 1,53$ г/л, и в течение 2-3 суток снижался. Дети с неблагоприятным исходом ОПН при поступлении имели более высокое содержание общего белка ($68,61\pm 3,66$ против $56,45\pm 2,52$ г/л, $P<0,02$) и альбумина ($34,29\pm 0,19$ против $29,23\pm 1,73$ г/л, $P<0,05$). Анурия отсутствовала лишь у 1,7% детей.

Определение степени тяжести ОПН. У 55 детей выполнен анализ тяжести состояния при помощи автоматизированной шкалы PRISM II в 1-е сутки пребывания ребенка в ОИТР (**PRISM₂₄**), который показал, что полученный результат может быть использован в качестве прогноза исхода ОПН.

При увеличении количества баллов с 5 до 8 риск неблагоприятного исхода при каждом дополнительном балле возрастал на 3%. После 8 баллов этот прирост составлял 13,6%, а после 11 баллов – 12%. Между количеством баллов по шкале PRISM₂₄ и числом умерших детей выявлена тесная прямая корреляционная связь ($r = 0,78$, $P<0,05$) (рисунок 4).

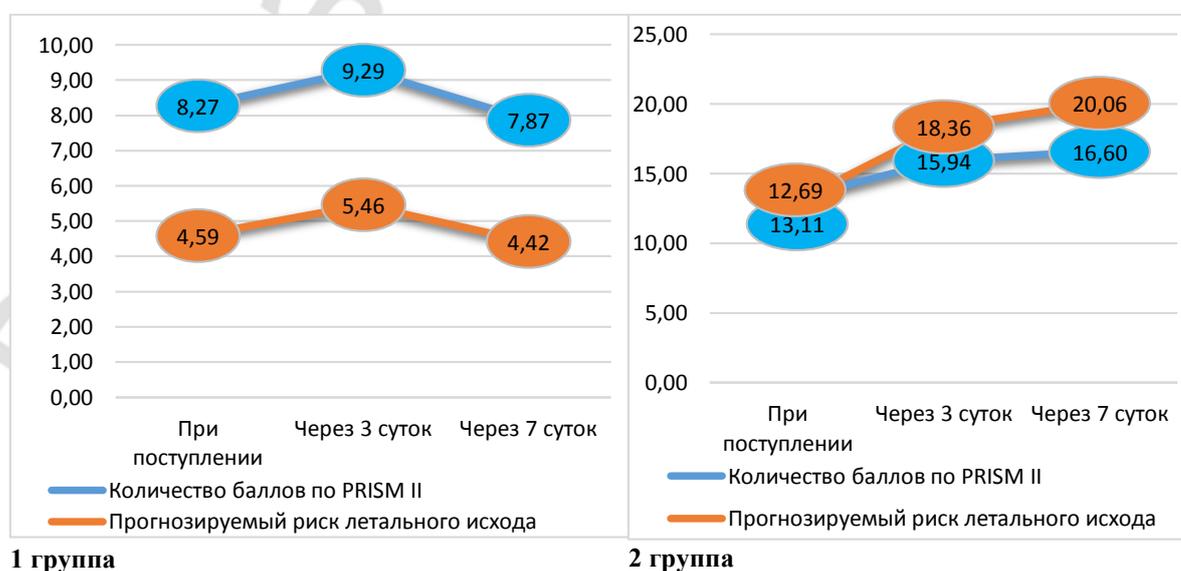


Рисунок 4. – Динамика баллов по шкале PRISM II на 3 и 7 сутки

При оценке состояния детей по шкале PRISM в динамике на 3 и 7 сутки установлено, что у всех детей, независимо от исхода ОПН, на 3 сутки количество баллов увеличивалось. У выживших детей этот показатель к концу 1-й недели лечения возвращался к исходному значению, либо понижался. У умерших детей исходно более высокое количество баллов нарастало и в последующие дни ($P < 0,001$).

Учитывая полученные данные, нами предложено использовать показатель **PRISM₂₄** в качестве критерия тяжести течения ОПН:

- 4-6 баллов ОПН легкой степени;
- 7-9 баллов ОПН средней степени тяжести;
- 10-12 баллов ОПН тяжелой степени;
- 13-15 баллов ОПН крайне тяжелой степени.

Система гомеостаза в периоде развернутых клинических проявлений ОПН. При анализе эритроцитарных индексов на I этапе выявлено достоверное различие средней величины объема эритроцита (MCV) между детьми 1-й и 2-й групп ($79,03 \pm 0,78$ фл и $71,47 \pm 4,23$ фл соответственно, $P = 0,018057$). Снижение объема эритроцитов ниже 80 фл и сохранение микроцитоза на протяжении первой недели заболевания достоверно согласуется с повышением риска смерти ($\chi^2 = 11,05$; $P = 0,0009$). Количество тромбоцитов в периоде олигоанурии было снижено; у выживших детей это снижение было более выраженным, хотя различие показателей недостоверно ($121,25 \pm 8,08$ и $141,12 \pm 12,30 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $P > 0,1$). Лейкоцитоз являлся одной из самых ранних реакций детского организма на повреждающий фактор и развивался еще до появления первых симптомов ОПН. В разгар заболевания лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево определялся у всех детей независимо от прогноза, но более выраженное повышение количества лейкоцитов наблюдалось у детей с неблагоприятным исходом ($10,54 \pm 0,33 \cdot 10^9/\text{л}$ и $13,43 \pm 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $P = 0,000089$). В последующие периоды ОПН степень лейкоцитоза несколько понижалась, однако на всех этапах исследования он оставался более высоким у детей 2-й группы.

Динамика лейкограмм существенно отличалась в зависимости от прогноза заболевания. У детей 1-й группы к моменту поступления в ОИТР изменения в лейкоцитарной формуле имели сходство с развернутой картиной нормально протекающего воспалительного процесса, и к началу периода клинического выздоровления появлялись признаки терминации воспаления. Во 2-й группе детей изменения лейкограммы носили характер развернутого затяжного воспалительного процесса, не имеющего тенденции к ограничению.

В качестве прогностического критерия исхода ОПН нами был исследован лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), рассчитанный по формуле:

$$\text{ЛИИ} = (\text{миелоциты} + \text{плазматические клетки} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}) : (\text{Л} + \text{М} + \text{Э} + \text{Б}) \quad (1)$$

Среднее значение ЛИИ у всех детей с ОПН составило $2,26 \pm 0,11$ (у детей 1-й группы – $1,97 \pm 0,10$, у детей 2-й группы – $2,75 \pm 0,23$; $P=0,0000339$). Максимальное повышение ЛИИ выявлено во II периоде ОПН у детей 2-й группы, что совпадало с предельной выраженностью у них клинических проявлений уремической интоксикации. У детей с благоприятным течением ОПН ЛИИ в этом периоде заболевания снижался почти вдвое. Повышение ЛИИ свыше 2,5 на 2-й неделе заболевания тесно связано с неблагоприятным исходом ОПН ($\chi^2=13,90$; $P=0,0002$) и может служить в качестве прогностического критерия.

Лимфоцитарный индекс (ЛИ = лимфоциты/нейтрофилы), отражающий клеточное звено иммунитета, в 1-й группе детей был достоверно выше, чем во 2-й ($0,71 \pm 0,03$ и $0,52 \pm 0,02$ соответственно, $P = 0,000002$), однако динамика ЛИ по периодам ОПН не показала его прогностической ценности для определения исхода заболевания ($\chi^2 = 1,18$; $P = 0,2782$).

У всех детей было отмечено снижение сывороточного уровня иммуноглобулинов А, G и М. Наибольшие отклонения выявлены в классе IgG и А, при этом у детей 2-й группы уровень IgA был в 1,9, а IgG – в 2,1 раза ниже нормы (таблица 2).

Таблица 2. – Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови детей с ОПН в зависимости от ее исхода ($M \pm \sigma$)

Показатель	Здоровые дети	Дети с ОПН	
		1 группа; n=65	2 группа; n=34
IgA, г/л	$1,82 \pm 0,21$	$1,12 \pm 0,07^*$	$0,94 \pm 0,11^{*, \#}$
IgG, г/л	$14,52 \pm 0,90$	$12,53 \pm 0,61^*$	$6,78 \pm 0,60^{*, \#}$
IgM, г/л	$1,93 \pm 5,209$	$1,48 \pm 0,73^*$	$1,44 \pm 0,17^*$
ЦИК, ОПх1000	$72,20 \pm 8,10$	$76,16 \pm 6,95$	$71,43 \pm 6,42$

Примечание – * - достоверное ($P < 0,05$) различие с показателями здоровых детей; # - достоверное ($P < 0,05$) различие с показателями 1-й группы.

Установлено, что наблюдающиеся изменения иммунитета позволяют прогнозировать исход ОПН у детей, и наиболее прогностически значимым критерием является падение уровня IgG (таблица 3).

Таблица 3. – Прогностическая значимость показателей иммунограммы у детей с ОПН

	IgA	IgG	IgM	ЦИК
AUC (площадь под кривой)	$0,623 \pm 0,058$	$0,739 \pm 0,050$	$0,550 \pm 0,060$	$0,520 \pm 0,062$
95% ДИ (доверительный интервал)	0,520- 0,718	0,641-0,822	0,447-0,650	0,417-0,621
P-значение	0,072	0,0012	0,279889	0,410124
Чувствительность	75,38%	61,54%	81,53%	26,15%
Специфичность	50,00%	79,41%	41,17%	94,11%
Точка отсечения	0,76	9,96	0,90	33,00
Отношение правдоподобия	1,50	2,98	1,60	4,43

В начальном периоде ОПН во 2-й группе было преобладание активности сывороточных аминотрансфераз (АЛТ И АСТ). Содержание билирубина у детей обеих групп было нормальным. Средний уровень калия сыворотки был в пределах нормы, хотя у 18,37% детей отмечалась умеренная или выраженная гиперкалиемия, которая ни в одном случае не послужила непосредственной причиной смерти, так как быстро устранялась при помощи гемодиализа. У 43,51% детей наблюдалась гипонатриемия или тенденция к снижению сывороточного натрия, чаще у детей 1-й группы. У детей 2-й группы гипонатриемия выявлена в 37,54% случаев. На всех этапах лечения уровень азотемии во 2-й группе сохранялся на более высоких значениях, чем в 1-й ($32,99 \pm 0,94$ против $25,40 \pm 0,80$ ммоль/л соответственно, $P < 0,000001$).

У всех детей были значительно повышены уровни холестерина ($7,12 \pm 0,77$ ммоль/л), триглицеридов ($5,60 \pm 1,90$ ммоль/л) и β -липопротеидов ($78,66 \pm 8,18$ опт. ед.). По мере приближения неблагоприятного исхода у детей 2-й группы степень нарушения липидного обмена по сравнению с 1-й группой возрастала.

Изменения системной гемодинамики у детей имели место на протяжении всего течения ОПН. При неблагоприятно развивающейся ОПН наблюдали более частое и значительное повышение АД по сравнению с 1-й группой детей. В возрасте от 8 до 15 лет артериальная гипертензия в 1-й группе преобладала по сравнению с аналогичным возрастом во 2-й группе ($129,90 \pm 2,03$ и $117,00 \pm 6,24$ мм рт. ст. соответственно, $P < 0,05$). В периоде восстановления диуреза наблюдалась тенденция к возрастанию АД, что следует расценить как проявление специфических компенсаторных механизмов, направленных на повышение фильтрационного давления в гломерулах с целью увеличения объема почечного фильтрата. Однако при развитии полиурии этот механизм приобретал патологические свойства, приводя к развитию у большинства пациентов артериальной гипертензии.

Изучение динамики массы тела детей в зависимости от периода ОПН и прогноза заболевания заставило нас пересмотреть методы коррекции нарушений водного баланса у детей на каждом этапе лечения ОПН. Масса тела детей обеих групп при поступлении в ОИТР достоверно не различалась. Однако в течение последующих 3-х недель динамика этого показателя у детей 1-й и 2-й групп носила прямо противоположный характер. В течение первых двух суток на фоне проводимой коррекции выявленных нарушений водного баланса отмечалось некоторое снижение массы тела у детей обеих групп. На 3-4 сутки масса тела детей 1-й группы продолжала снижаться, а во 2-й группе отмечалось ее возрастание, что расценено нами как признак неблагоприятного исхода.

Среди общего числа обследованных потребность в ИВЛ возникла у 137 детей (50,4%): 43 выживших и 94 умерших. Средние сроки развития тяжелой острой дыхательной недостаточности (ОДН) составили $8,28 \pm 1,23$ сут. (от 1 до 23 суток). Вы-

явлено 3 варианта развития ОДН: 1-й вариант – ОДН, развившаяся в 1-2 сутки после госпитализации – 22 ребенка (16% от числа детей с ИВЛ); 2-й вариант – ОДН, возникшая к концу 1-й - середине 2-й недели лечения – 55 детей (40%); 3-й вариант – ОДН, возникшая после двух недель лечения – 60 детей (44%). Основными причинами перевода на ИВЛ детей с 1 вариантом развития ОДН были терминальные расстройства функции сердечнососудистой и дыхательной систем, нарушения газообмена вследствие отека легких, тотальной двусторонней пневмонии, судорожного синдрома, обусловившего нарушение механики дыхания. Появление показаний для раннего перевода детей на ИВЛ рассматривалось как прогностически неблагоприятный фактор, поскольку летальность в данной группе составила 100%. Корреляция между проводимыми сеансами гемодиализа (ГД) и частотой развития ОДН в данной группе отсутствовала ($r = 0,2, P > 0,05$).

При 2-м варианте развития ОДН по сравнению с 1-м отмечалось достоверное повышение АД перед переводом пациента на ИВЛ. Обращали на себя внимание достоверно более высокие значения общего белка в плазме и уровня натрия сыворотки крови у детей со 2 вариантом ОДН, что сочеталось с ухудшением реологических свойств и повышением осмолярности плазмы. Такой тип нарушений гемодинамики у детей со 2-м вариантом ОДН мы связываем с явлениями скрытой гиповолемии, что подтверждалось отрицательной динамикой веса у детей данной группы. После сеанса ГД в режиме ультрафильтрации ухудшение исходного волемического статуса приводило к срыву компенсаторных механизмов, вызывая не только расстройство системной гемодинамики, но и функции внешнего дыхания. Выявлена тесная прямая корреляционная связь между ГД и ухудшением параметров дыхания непосредственно во время почечной заместительной терапии и после нее ($r=0,87, P<0,05$). Именно в этой группе детей отмечалось явное ухудшение их состояния по сравнению с преддиализным периодом. В 73,3% случаев у детей со 2 вариантом развития ОДН потребовалась ИВЛ в течение первых 6 часов после ГД. Летальность в данной группе составила 46,7%.

Отличительной особенностью детей с 3-м вариантом развития ОДН было наличие артериальной гипертензии. Снижение КОД плазмы явилось одной из причин появления у детей с 3-м вариантом ОДН периферических и/или полостных отеков. Отмечалось нарастание застойных явлений в легких. У всех пациентов этой группы отмечено нарастание массы тела перед переводом их на ИВЛ (средняя прибавка массы тела составила $5,4 \pm 0,78\%$). Несмотря на явные клинические признаки избытка воды, ни у одного ребенка не наблюдали критического повышения уровня ЦВД. Проведение ГД не оказывало негативного влияния на состояние детей, как при 2-м варианте ОДН, что связано с имевшейся у них гипергидратацией. После ГД в большинстве случаев отмечалась стабилизация артериального давления и дыхания, постдиализный период протекал относительно стабильно. У всех детей с

этим вариантом ОДН к моменту начала респираторной терапии выявлены клинико-рентгенологические признаки пневмонии. Летальность в данной группе составила 66,7%.

Средние сроки восстановления диуреза у детей с ОДН составили $12,20 \pm 1,09$ суток, при ее отсутствии – $9,38 \pm 0,65$ суток ($P < 0,05$).

Госпитальные инфекции являлись одним из наиболее частых осложнений и ведущей причиной летальности при ОПН. Нозокомиальные пневмонии (НП) выявлены у 110 детей (40,44%), среди умерших – в 89,6% случаев. Сроки развития НП составили $13,11 \pm 0,34$ суток (от 3 до 18 суток). Одной из наиболее сложных проблем интенсивной терапии детей была профилактика и лечение вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП). В нашем наблюдении длительная ИВЛ потребовалась у 117 детей (43,01%). У 62 детей из числа переведенных на ИВЛ (52,99%) пневмония имела место уже до начала респираторной терапии. Среди остальных 55 детей в течение 3 и более суток ИВЛ развилась ВАП.

На I этапе исследования (1987-1993 гг.) возможности респираторной терапии были технически ограничены. Из 73 детей, пролеченных в этом периоде, ИВЛ проводилась у 15 (20,55%). Средняя длительность ИВЛ составила $112,54 \pm 11,32$ часа. ВАП в группе детей с ИВЛ возникла в 12 случаях (80%). Общее число детей с НП составило 29 чел. (39,76%).

Опыт первых лет лечения детей с ОПН обозначил перед нами ряд проблем, без решения которых невозможно добиться дальнейшего улучшения результатов. Главной проблемой была недостаточный опыт врачей ОИТР в лечении пациентов с нарушением выделительной функции почек, сопровождавшейся полиорганной недостаточностью. Причина этого заключалась в небольшом числе детей с ОПН, приходящихся на одного врача отделения (от 3 до 5 детей в год). Кроме того, существовала проблема наличия подготовленного персонала, в равной степени владеющего как методами почечной заместительной терапии и определением показаний к их применению, так и навыками интенсивной терапии полиорганной недостаточности, сопровождавшей практически все случаи ОПН у детей. Фактически в лечении этой категории пациентов принимали участие два разных специалиста: врач-реаниматолог, занимавшийся консервативной терапией, и врач отделения гемодиализа, проводивший ПЗТ. Следует признать, что мнения этих специалистов в отношении интенсивной терапии конкретного пациента часто не совпадали. С учетом многогранности патогенеза ОПН у детей, наличием синдрома полиорганной недостаточности, индивидуальных и возрастных особенностей заболевания стало очевидным, что врач, занимающийся интенсивной терапией данного контингента пациентов, должен обладать разнопрофильными знаниями и навыками. На основании вышеизложенного и с целью улучшения результатов лечения нами была ре-

лизована концепция организации специализированной медицинской помощи пациентам с ОПН, которая предполагала:

- создание специализированного центра интенсивной терапии пациентов с ОПН;
- информирование лечебных учреждений страны о показаниях к госпитализации пациентов в данный центр;
- организацию консультативной и научно-методической помощи учреждениям здравоохранения страны по вопросам диагностики и лечения нарушений выделительной функции почек.

В 1994 году приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь на базе ГК БСМП г. Минска был создан первый в стране центр интенсивной терапии пациентов с ОПН. Следует отметить, что вопрос о необходимости создания специализированных отделений «интенсивной нефрологии» был поднят на международном уровне только 4 года спустя [Ronco C., Bellomo R., 1998].

На II этапе (1994-2003 гг.) в связи с созданием специализированного центра, разработкой и внедрением в клиническую практику комплексной патогенетически обоснованной интенсивной терапии конечные результаты значительно улучшились. Технические возможности респираторной поддержки значительно расширились. Из 199 детей, лечившихся в этом периоде, ИВЛ проводилась у 102 (51,26%). Средняя длительность ИВЛ составила $237,25 \pm 57,26$ часа. ВАП развилась у 36 из 102 детей (35,29%).

В большинстве случаев при появлении симптомов инфекционного процесса у детей с ОПН клиническое обследование выявляло несколько инфекционных очагов (пневмония, цистит, стоматит, гастрит и т.д.). Характерно, что лишь в 28,58% случаев из этих очагов выделен один и тот же возбудитель. В 71,42% случаев отмечалось одновременное наличие от 2 до 4 видов возбудителей инфекционного процесса.

Необходимость получения регулярной информации о параметрах системы гомеостаза требует на протяжении всего курса лечения большого числа лабораторных исследований: около 40 биохимических, общеклинических исследований крови и ее кислотно-основного состояния. С целью выяснения информационной значимости наиболее часто анализируемых в клинической практике параметров крови, минимизации числа лабораторных тестов у детей в различные периоды ОПН и снижения стоимости лечения мы рассчитали для 51 лабораторного показателя коэффициенты информативности ($k_{инф}$) по формуле 2:

$$k_{инф} = R/\delta \quad (2)$$

где R – величина диапазона значений исследуемых параметров ($x_{max} - x_{min}$), а δ – величина среднеквадратического отклонения.

Установлено, что максимально расширенный лабораторный мониторинг параметров гомеостаза наиболее необходим в периоде олигоанурии. По мере стабилизации состояния ребенка с ОПН число информационно значимых тестов снижалось, что позволило сократить количество лабораторных исследований и снизить материальные затраты.

Особенности интенсивной терапии ОПН. Независимо от варианта развития и причины ОПН основная роль в ее патогенезе принадлежит ишемии, бактериальному эндотоксину, цитокинам, оксидантному повреждению. Проведенный нами анализ морфологических изменений у детей, умерших в разные периоды ОПН, показал, что ведущим патофизиологическим механизмом прогрессирования патологического процесса является не устраненный микроциркуляторный блок во всех органах и тканях пациента. Исходя из этого, главными целями патогенетической терапии ОПН являлись:

- нормализация микроциркуляции и устранение ишемии почечной ткани;
- стимуляция процессов естественной детоксикации организма;
- ограничение продукции уремических токсинов, цитокинов и предупреждение их повреждающего действия на органы и ткани;
- искусственная детоксикация организма.

Нормализация микроциркуляции и устранение ишемии почечной ткани.

Предусматривалось проведение инфузионной терапии, нормализующей КОД плазмы и тканевую перфузию (кристаллоиды, белковые препараты) и устраняющей водно-электролитные нарушения. Среднесуточный объем инфузий составил $452,92 \pm 22,59$ мл/сут. Средний объем инфузий на 1 кг массы тела равнялся $31,52 \pm 1,23$ мл/кг. В зависимости от периода ОПН среднесуточные объемы переливаемых растворов и объемы на 1 кг массы тела существенно различались (таблицы 4 и 5).

Таблица 4. – Среднесуточный объем инфузий у детей по периодам ОПН ($M \pm \sigma$)

Период ОПН	Среднесуточный объем инфузий, мл	
	выжившие	умершие
Олигоанурия	$299,46 \pm 34,20$	$310,01 \pm 19,14$
Восстановление диуреза	$295,79 \pm 60,07$	$307,71 \pm 19,15$
Полиурия	$746,60 \pm 65,07$	$386,19 \pm 32,58^*$

Примечание – * - различие с показателем выживших детей ($P < 0,05$).

Таблица 5. – Объем инфузий на 1 кг массы тела в зависимости от периода ОПН

Период ОПН	Объем инфузий на 1 кг массы тела, мл ($Me, Q_{25}-Q_{75}$)	
	выжившие	умершие
Олигоанурия	17,26 (8,26-24,27)	24,62*** (11,99-36,35)
Восстановление диуреза	26,46 (8,55-36,40)	38,97** (29,70-46,78)
Полиурия	44,56 (12,43-54,11)	39,67* (15,67-45,44)

Примечание – * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,005$; *** - $P < 0,001$

Главные осложнения ИТТ у детей с ОПН – несоблюдение объемов и нарушение баланса между коллоидами и кристаллоидами, приводящее к резкому снижению КОД плазмы и развитию выраженных органных отеков. Обращает на себя внимание значительная разница ($P < 0,05$) объемов инфузионной терапии среди выживших и умерших детей в периоде полиурии, а также их различие на 1 кг массы тела у детей в периоде олигоанурии и восстановления диуреза ($P < 0,001$ и $P < 0,005$ соответственно). В периоде олигоанурии объем инфузий на 1 кг массы тела был достоверно выше у умерших детей. Это объяснялось более тяжелым состоянием таких пациентов, что требовало применения более агрессивной инфузионной терапии. Выявлена тесная обратная корреляционная связь между применяемыми объемами инфузий и параметрами системной гемодинамики ($r = -0,75$). Уровень ЦВД у детей не превышал нормальных значений. Однако на фоне гиперкатаболизма, снижения содержания сывороточного белка и ухудшения КОД плазмы ИТТ приводила к увеличению содержания воды в легочной ткани. Это сопровождалось рентгенологическими признаками застоя в легких и увеличением частоты дыхания (тесная положительная корреляционная связь, $r = 0,90$). Изменения функции внешнего дыхания в периоде олигоанурии были менее выраженными у выживших детей, поскольку у них программа инфузионной терапии строилась более рационально в плане соотношения кристаллоидов и коллоидов. Кристаллоидные растворы в этом периоде в общем объеме ИТТ у выживших детей составляли 30%, тогда как у умерших их доля равнялась 75%. Нами установлено, что поддержание необходимого соотношения кристаллоидов и коллоидов с учетом периода ОПН является одним из важнейших условий ИТТ: в периоде олигоанурии это соотношение должно быть примерно 0,3:1, в периоде восстановления диуреза объем коллоидных растворов и препаратов крови должен быть не менее 75-80%, в периоде полиурии основой ИТТ должны быть кристаллоиды.

Применялись вазоактивные препараты, повышающие клубочковый фильтрационный градиент. Пентоксифиллин начинали с нагрузочной дозы (3-4 мг/кг) с последующей внутривенной инфузией (1,2 мкг/кг/час) в течение 5 дней. Дипиридамол назначали по 1,5-5,0 мг/кг в сутки в течение 7-10 дней. Для улучшения реологических свойств крови, устранения гиперкоагуляционного синдрома, блокады микроциркуляторного русла и нарушения проницаемости гломерулярного фильтра вводили антикоагулянты (гепарин, фраксипарин, фрагмин). Доза гепарина – 10-30 ЕД/кг в час (непрерывное титрование), низкомолекулярных гепаринов – 30-40 МЕ/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 10-15 МЕ в час.

Циркуляторные нарушения в органах и тканях, ограничение поступления питательных веществ и энергии при возросшей потребности в них требовали восполнения энергодифицита и снижения гиперкатаболизма, стимуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот, что достигалось титрованием растворов глюкозы. При рас-

чете необходимой нутритивной поддержки учитывали скорость утилизации глюкозы, которая должна составлять не менее 0,16 - 0,25 г/кг/час, поскольку при более низкой скорости ее утилизации введение других нутриентов нецелесообразно. Через 3-6 часов поддержания нормогликемии (на фоне оптимизированных газообмена, гемодинамики, перфузии, транскапиллярного обмена) присоединяли аминокислотные смеси в дозе 0,15-0,25 г/кг/сут. Жировые эмульсии в дозе 1,5-2 г/кг/сут. назначались при сохранении нормогликемии в течение 9-12 часов. Продолжали увеличивать подачу глюкозы и липидов каждые 6-12 часов до уровня 60-90% калорической потребности основного обмена. Обязательным компонентом терапии являлись контроль и коррекция электролитов (K, Na, Ca, Mg), введение витаминов и микроэлементов, контроль азотного баланса и коррекция дозы аминокислот и липидов.

Снижение уровня антиоксидантной защиты, и высокая активность свободно-радикального окисления у пациентов с ОПН корригировалась применением антиоксидантов: α -токоферол – в дозе до 1000 мг/м² площади поверхности тела в день и аскорбиновая кислота (до 20 мг/кг в сутки). Ингибция синтеза цитокинов осуществлялась путем подавления продукции белков транскрипции и трансляции (пентоксифиллин, кортикостероиды в терапевтических дозах).

Стимуляция мочеотделения. С первого дня пребывания в стационаре, независимо от объема диуреза, назначался фуросемид внутривенно по 4-5 мг/кг/сут. Отменяли его только после развития стойкой полиурии (диурез на протяжении 2-3 суток – не менее 5 мл/кг/час), постепенно уменьшая суточную дозу во избежание синдрома отмены.

Стимуляция выделительной функции кишечника. У детей с ОПН частым проявлением нарушения выделительной функции кишечника являлись стойкие запоры, особенно упорные при ограниченном поступлении жидкости через рот. В связи с этим проводилась стимуляция кишечника (слабительные – растительные, солевые, масляные, а также очистительные клизмы).

Улучшение печеночной функции. Достижение этой цели осуществлялось коррекцией нарушений водно-электролитного обмена, введением энергетических субстратов (глюкоза), деконтаминацией кишечника, назначением препаратов, улучшающих функцию гепатоцитов (поливитаминные комплексы, либо эссенциале у детей старше 3 лет).

Селективная деконтаминация кишечника. Важным компонентом профилактики дисбактериоза являлось исключение необоснованного применения антибактериальных средств. Деконтаминацию ЖКТ проводили по схеме: нистатин по 250 000-500 000 ЕД внутрь 4 раза в сутки + эубиотик (лактобактерин, бидумбактерин и др.) внутрь до 20 доз в сутки + энтеросорбент (беласорб, полифепан) по 0,5-1,0 г/кг в сутки. Дополнительно парентерально назначали антибиотик из группы

цефалоспоринов II-III поколения, обычно в сочетании с метронидазолом. Обеспечивали также условия для поддержания регулярного стула.

Выявленные у детей с ОПН расстройства иммунитета затрагивали как клеточное, так и гуморальное его звенья, при этом у детей с неблагоприятным исходом ОПН они были более значительны (см. таблицу 2), в связи с чем с заместительной целью применяли «иммуноглобулин человека нормальный» в дозе 3 мг/кг в сутки в виде внутривенных вливаний с интервалом в 24 часа. Курс лечения – 3-4 инфузии. При тяжелом состоянии ребенка дозу увеличивали до 5 мг/кг в сутки. При необходимости повторяли курс через 7 дней.

Профилактика нозокомиальных инфекций у детей с ОПН. Мероприятия по предупреждению нозокомиальных инфекционных осложнений включали снижение степени инвазивности лечебных мероприятий, селективную деконтаминацию желудочно-кишечного тракта, иммунопрофилактику, идентификацию возбудителя инфекционного процесса и проведение целенаправленной антибактериальной терапии, соблюдение санитарно-противоэпидемического режима медицинским персоналом. Отказ от постоянной катетеризации мочевого пузыря на период олигоанурии и замена их памперсами позволил снизить степень инвазивности медицинских манипуляций, что сократило число случаев инфекции мочевых путей в среднем на 18-20%. При зондовом кормлении ребенка стремились максимально сократить сроки интубации желудка. В течение этого периода постоянно санировали полость ротоглотки, регулярно удаляли застойное желудочное содержимое, служащее питательной средой для микроорганизмов. При интубации трахеи и переводе ребенка на ИВЛ избегали назначения антацидов. Обязательным условием являлось положение ребенка в постели с приподнятым головным концом, частые повороты на бок, на живот, постоянная санация полости ротоглотки и трахеи. Для сохранения возможности приема пациентом пищи и жидкости через рот достаточно часто применялся назотрахеальный способ интубации трахеи. На II этапе исследования при проведении ИВЛ мы стали применять воздушные бактериальные фильтры. Согласно исследованиям, проведенным в ГК БСМП, использование фильтров в сочетании с деконтаминацией полости рта и ЖКТ значительно отодвигали сроки возникновения ВАП. При появлении признаков инфекционного процесса использовались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в максимально допустимых дозах, а в качестве альтернативных препаратов – фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меронем). Биосреды ребенка (кровь, мокрота, моча и др.) направлялись на бактериологическое исследование. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам переходили к целенаправленной антибактериальной терапии.

Контроль эффективности интенсивной терапии ОПН у детей. Поскольку, по нашим данным, патоморфологической основой прогрессирования патологиче-

ского процесса является персистирующий микроциркуляторный блок, мы предположили, что наличие этого блока и шунтирование кровотока на уровне обменного сосудистого русла должно сопровождаться повышенным уровнем парциального напряжения кислорода в венозной крови и снижением парциального напряжения углекислого газа (CO_2), поскольку доставка кислорода тканям в этих условиях ограничена и, соответственно, нарушена элиминация углекислого газа. При исследовании газового состава венозных образцов крови установлено, что при сопоставимых значениях pH у детей обеих групп имеет место статистически достоверные различия парциальных давлений O_2 и CO_2 , а также SatO_2 – насыщения крови кислородом (рисунок 5). Это означает, что снижение среднего объема эритроцитов при неблагоприятном развитии ОПН является результатом недостаточной элиминации CO_2 из тканей и циркуляции в кровотоке большого числа эритроцитов малого объема на фоне сохраняющегося микроциркуляторного блока.

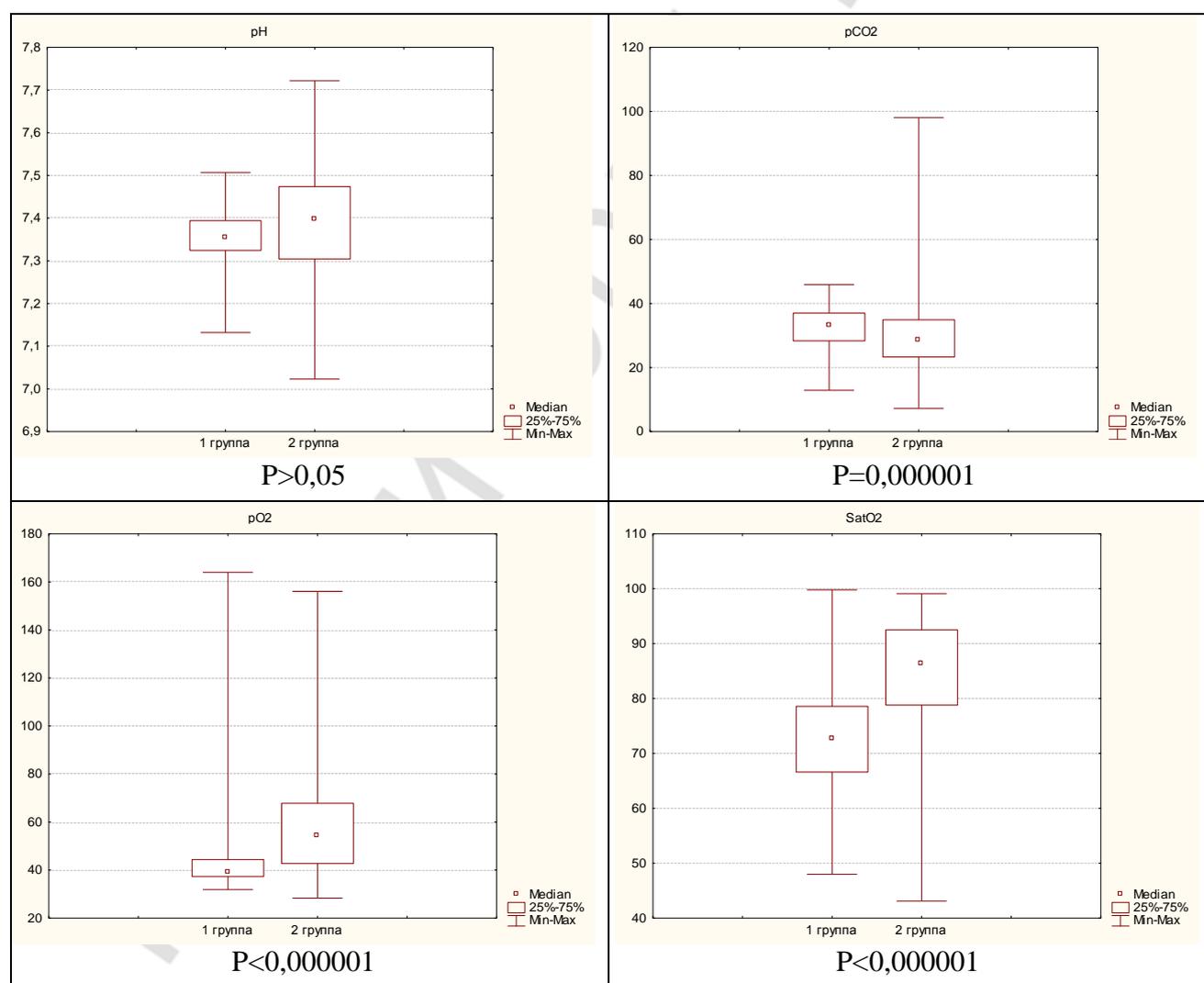


Рисунок 5. – Сравнительные значения газового состава венозной крови детей с ОПН в зависимости от ее исхода

Как видно из представленной диаграммы, в венозной крови детей с неблагоприятным исходом ОПН отмечается статистически значимое снижение pCO_2 и повышение pO_2 и $SatO_2$ по сравнению с выжившими детьми, что является подтверждением резкого ограничения доставки кислорода к тканям и элиминации из них углекислого газа у детей 2-й группы. Нормализация газового состава венозной крови в процессе проводимого лечения при благоприятном развитии ОПН достигалась значительно раньше, чем восстанавливался диурез или показатели азотемии (таблица 6).

Таблица 6. – Динамика изменений газового состава венозной крови и азотемии у детей в зависимости от исхода ОПН (Me, Q_{25} - Q_{75})

Период заболевания	Показатель	Группа детей		U-тест Манна-Уитни
		1-я	2-я	
1-7 сутки	pH	7,34 (7,13-7,49)	7,37 (7,07-7,63)	>0,2
	pCO_2 , мм рт. ст.	32,34 (12,9-59,9)	26,15 (12,1-40,6)	0,000096
	pO_2 , мм рт. ст.	43,78 (31,5-164,0)	66,77 (36,0-156,1)	0,000000
	$SatO_2$, %	74,12 (59,8-99,2)	87,85 (67,1-98,9)	0,000003
	Мочевина, ммоль/л	30,19 (8,9-73,0)	33,31 (4,56-98,6)	0,032538
	Креатинин, ммоль/л	0,42 (0,007-2,30)	0,49 (0,19-1,14)	0,000964
8-14 сутки	pH	7,36 (7,25-7,46)	7,42 (7,14-7,72)	0,002349
	pCO_2 , мм рт. ст.	34,98 (23,8-52,6)	27,42 (7,2-76,8)	0,000001
	pO_2 , мм рт. ст.	40,35 (28,5-58,3)	62,22 (31,9-128,2)	0,000000
	$SatO_2$, %	72,85 (53,3-99,8)	87,04 (55,3-98,2)	0,000000
	Мочевина, ммоль/л	26,67 (6,2-55,5)	31,88 (15,3-59,4)	0,000368
	Креатинин, ммоль/л	0,37 (0,03-0,77)	0,50 (0,17-2,20)	0,000578
Более 14 суток	pH	7,37 (7,24-7,49)	7,38 (7,02-7,71)	>0,5
	pCO_2 , мм рт. ст.	37,28 (29,9-43,9)	38,46 (9,8-98,1)	>0,3
	pO_2 , мм рт. ст.	42,55 (25,1-75,4)	50,61 (28,3-142,4)	0,029104
	SaO_2 , %	74,33 (48,0-94,5)	78,99 (43,1-99,1)	0,049225
	Мочевина, ммоль/л	22,43 (5,7-56,6)	30,72 (7,3-62,6)	0,000000
	Креатинин, ммоль/л	0,31 (0,05-0,76)	0,40 (0,16-0,83)	0,000037

Оценка влияния гемодиализа на параметры гомеостаза у детей. Из 272 детей с ОПН ГД проведен у 252 (92,65%). Всего выполнено 1054 сеанса ГД или $5,37 \pm 0,10$ сеанса на 1 ребенка. У выживших детей (1-я группа) проведено 704 сеанса ГД ($5,18 \pm 0,12$ сеанса на 1 больного), у детей с неблагоприятным исходом ОПН

(2-я группа) – 450 сеансов ($5,64 \pm 0,18$ ГД на 1 больного, $P < 0,05$). Потребность в проведении ГД имела большие индивидуальные колебания (от 1 до 21 сеанса ГД на курс лечения), однако у $2/3$ детей на протяжении всего периода интенсивной терапии понадобилось 4-6 сеансов ГД. Гиперкатаболизм с быстрым суточным приростом азотемии, более выраженные проявления уремической интоксикации объясняют большее число сеансов ГД в группе детей с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев контроль уровня азотемии достигался при 3-4 ГД в неделю.

С целью предупреждения негативных последствий ультрафильтрации у детей с выраженной гипопроотеинемией в качестве раствора для заполнения магистралей аппарата искусственная почка (АИП) применяли 5% раствор альбумина (5-8 мл/кг). Это позволяло повысить уровень плазменного белка, привлечь воду из тканей и предупредить либо смягчить проявления интра- и постдиализной гиповолемии и синдром гемодинамической нестабильности, обусловленной ГД.

При решении вопроса о необходимости ГД дополнительно устанавливались показания для проведения ультрафильтрации (УФ). С целью определения объема предполагаемой УФ учитывались особенности волемического статуса ребенка на день проведения ГД. В зависимости от этого все дети с ОПН делились на следующие группы:

- дети с нормоволемией, «нулевым» водным балансом и стабильной гемодинамикой. Объем планируемой УФ составлял до 10 мл/кг массы тела;
- дети с нормоволемией или незначительным дефицитом веса ($-0,5$ – $1,0\%$ массы тела в сутки), но с высоким риском перегрузки объемом в связи с необходимостью парентерального питания, коррекции анемии, гипопроотеинемии и пр. УФ в объеме 10-20 мл/кг позволяла создать определенный «резерв объема» для проведения безопасной инфузионной терапии;
- дети с периферическими отеками и артериальной гипертензией, плохо корригируемой гипотензивными препаратами, имеющие прибавку веса в сутки в пределах $0,5$ – $2,0\%$ массы тела. Планируемый объем УФ – 20-30 мл/кг;
- дети с периферическими отеками, субклиническими проявлениями отека головного мозга или легких на фоне выраженной ($2,0$ – $3,0\%$ массы тела) суточной прибавки веса. Объем УФ планировался в пределах 30-50 мл/кг;
- дети с чрезмерной междиализной прибавкой веса (более $3,0$ – $5,0\%$ массы тела в сутки) и клиническими признаками отека легких или мозга. Объем УФ устанавливался в пределах 50 мл/кг и выше.

Данное разделение детей на группы было условным, поскольку одному и тому же ребенку в разных клинических ситуациях мог потребоваться ГД с различными объемами УФ.

Наиболее частым осложнением ГД являлся «синдром сосудистой нестабильности», включающий резкие колебания АД, нарушения ритма сердца, мышечные

судороги. Гемодинамические осложнения связаны со снижением ОЦК до критического объема, который индивидуален для каждого пациента и достаточно стабилен при всех последующих ГД. У большинства детей 2-й группы объем циркулирующей крови в преддиализном периоде был близок к критическому объему, в связи с чем у них исходно наблюдалось повышение артериального тонуса, направленное на приведение объема сосудистого русла в соответствие с ОЦК. Отвлечение 80-90 мл крови (объем заполнения магистралей АИП) в начале ГД сопровождалось у них быстрым ответом в виде повышения тонуса резистивных сосудов и роста АД. Большинство детей 1-й группы имели оптимальный волемический статус, поэтому реакция сердечно-сосудистой системы у них носила более физиологический характер, и механизмы компенсации ОЦК включались лишь к моменту окончания ГД.

С целью уточнения особенностей синдрома сосудистой нестабильности при ГД у детей, а также определения оптимальных режимов ГД мы изучили некоторые показатели гемодинамики в ходе ГД и в ближайшие 24 часов после его окончания. В начальном периоде ГД систолическое АД у детей 1-й группы начинало изменяться только при скорости УФ более 10 мл/кг/час, умеренно снижаясь по сравнению с исходным значением ($120,83 \pm 4,00$ мм рт. ст. и $115,44 \pm 4,72$ мм рт. ст. соответственно, $P > 0,5$).

При скорости УФ до 5 мл/кг/час и от 5 до 10 мл/кг/час адаптационные возможности сосудистой системы ребенка позволяли полностью компенсировать отвлечение внутрисосудистого объема крови, составляющего примерно $1/10$ ОЦК, в контур АИП, и сохранить систолическое АД на исходном уровне. К середине ГД вследствие нарастающего объема удаляемой воды снижение систолического АД отмечалось при всех режимах УФ, однако наиболее выраженные изменения выявлены при скорости УФ более 10 мл/кг/час ($120,83 \pm 4,00$ и $103,67 \pm 7,78$ мм рт. ст. до начала и в середине ГД соответственно, $P < 0,05$).

Эти изменения отмечались в середине или ближе к окончанию ГД, что доказывает их связь с изменением ОЦК. Установлено, что у детей любого возраста оптимальной является длительность сеанса ГД около 150 минут, так как при этом число наблюдаемых интрадиализных осложнений наименьшее. Непосредственно после окончания сеанса ГД у всех детей независимо от типа применяемого диализатора на фоне улучшения параметров КОС выявлена тенденция к снижению pO_2 (с 49,95 до 45,4 мм рт. ст.) и достоверное повышение pCO_2 капиллярной крови (с 30,8 до 35,75 мм рт. ст.), а также возрастание «кислородной цены дыхания».

Анализ причин неблагоприятных исходов ОПН у детей. Наиболее неблагоприятное течение ОПН наблюдалось среди детей младшего возраста. Из общего числа умерших детей 65 (69,15%) были в возрасте до 1 года, 11 детей (11,70%) – от 2 до 3 лет. Доля умерших детей в возрасте 4 и более лет составила 19,15%. 58 детей (61,70%) умерли на 5-14 сутки от начала заболевания. Пик сезонной летальности

наблюдался в летнее время (умерло 47,73% детей из числа заболевших летом), а зимой (умерло 35,48% детей из числа заболевших зимой), что совпадает с ростом заболеваемости ОПН в эти сезоны. Всего в летний и зимний периоды умерло 64 ребенка (68,08% от числа умерших).

Построение таблиц времен жизни с оценкой функции риска (вероятности наступления смерти в определенном интервале) показало зависимость неблагоприятного исхода от длительности олигоанурии и возраста детей (рисунок 6).

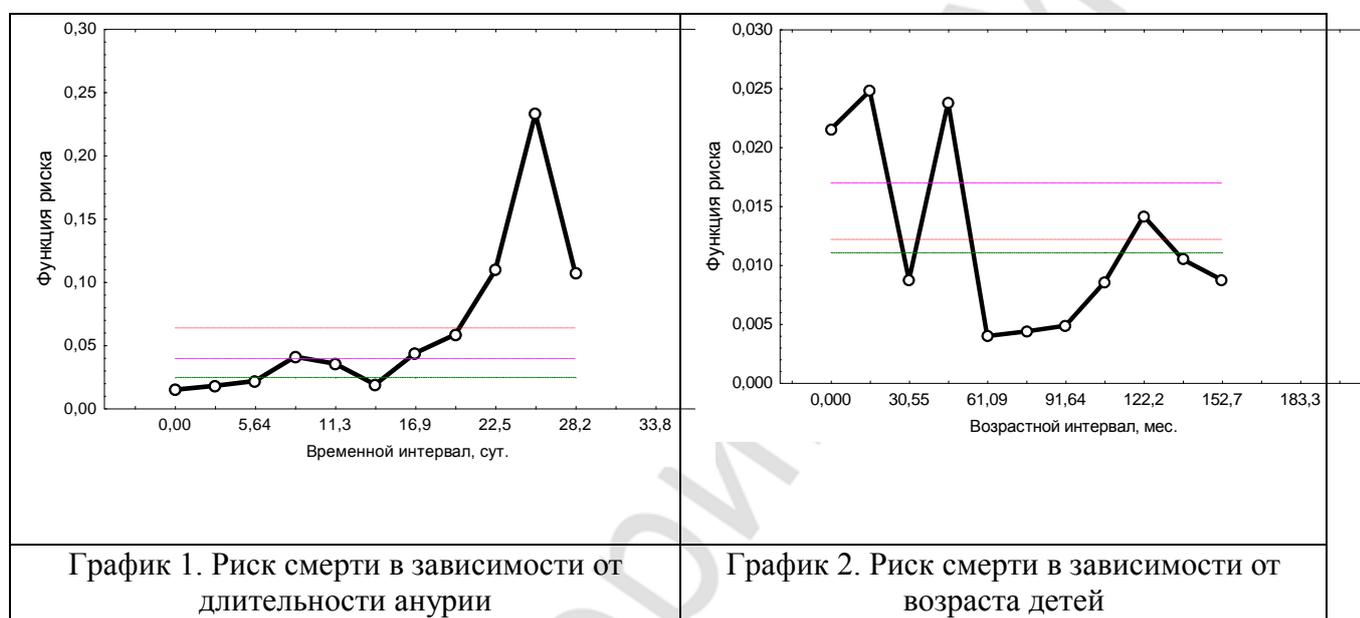


Рисунок 6. – Риск возникновения смертельного исхода у детей с ОПН в зависимости от длительности олигоанурии и возраста детей

На графике 1 видно, что имеется два пика высокого риска смерти детей в ходе развития ОПН. Первый пик наблюдается между 5-14 сутками, второй – с 4-й недели заболевания. При этом вероятность наступления летального исхода с удлинением периода олигоанурии возрастает в 5 раз. Наиболее высокий риск смерти (график 2) у детей 1-го года жизни (возрастной интервал от 0 до 15 месяцев) со снижением вероятности летального исхода к возрасту около 2,5 лет. Далее вновь отмечается резкий подъем этого параметра (возраст около 4 лет) и последующее снижение риска смерти у детей от 5 до 8 лет. Третья волна повышения риска смерти соответствует периоду пубертатного созревания.

Для оценки степени инвазивности лечебных мероприятий у детей на исход ОПН мы рассчитывали DUR-индекс (*device utilization ratio*) по формуле 3:

$$\text{DUR} = \left[\text{время нахождения катетера в центральной вене (сутки)} + \text{время нахождения катетера в мочевом пузыре (сутки)} + \text{длительность ИВЛ (сут.)} \right] : \text{длительность лечения (сутки)} \quad (3)$$

Установлено, что по мере ухудшения состояния ребенка степень инвазивности лечебных мероприятий значительно возрастала. У детей с неблагоприятным исходом ОПН DUR-индекс почти в 2 раза превышал аналогичный показатель выживших ($2,04 \pm 0,10$ и $1,13 \pm 0,05$ соответственно, $P < 0,001$).

Патоморфологические изменения органов и систем детей в зависимости от длительности заболевания. В течение всего периода заболевания во внутренних органах детей с нарушением выделительной функции почек превалировали морфологические маркеры ДВС-синдрома, сопровождающиеся блокадой микроциркуляторного русла, дистрофически-некротическими изменениями ишемического генеза и кровоизлияниями, обусловленными гипокоагуляцией. Сохранение или усиление указанных нарушений на фоне присоединения инфекционных осложнений, в первую очередь со стороны органов дыхания, явилось ведущей причиной развития полиорганной недостаточности и неблагоприятного исхода ОПН.

Таким образом, организационные решения и разработка комплексной интенсивной терапии, основанной на адекватной оценке исходного состояния пациента, позволяющей с учетом индивидуальных особенностей развития патологического процесса подобрать оптимальную стартовую программу лечения и контролировать ее эффективность в динамике, снижение инвазивности лечебно-диагностических мероприятий, ужесточение показаний к проведению почечной заместительной терапии и повышение эффективности и безопасности гемодиализа позволили снизить летальность детей с ОПН в целом с 47,94% (1987-1993 гг.) до 29,65% (1994-2003 гг.), т.е. в 1,6 раза (рисунок 7).

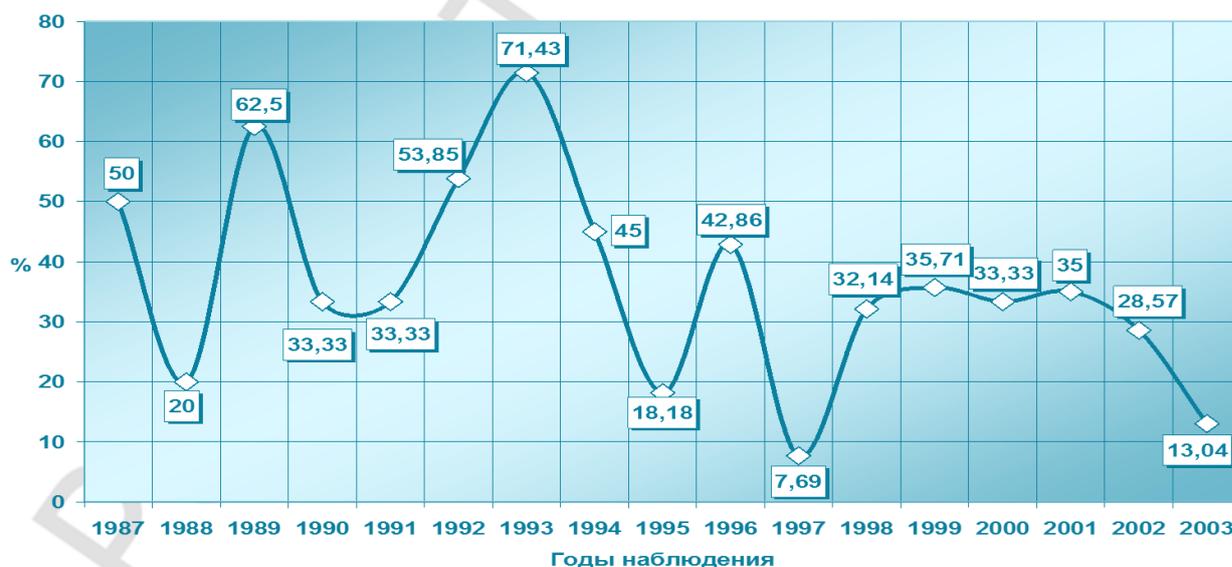


Рисунок 7. – Динамика летальности детей с ОПН по годам наблюдения

Снижение летальности отмечено во всех возрастных группах: от 0 до 1 года – с 30,14 до 21,61%, от 4 до 7 лет – с 5,48 до 1,51%, от 8 до 15 лет – с 8,22 до 2,51%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Установлено, что ведущим вариантом развития ОПН у детей является острое начало (63,83%), обусловленное превалированием среди заболевших детей раннего возраста (207 пациентов в возрасте до 3 лет – 76,1%) и характерной для этой возрастной группы патологии – гемолитико-уремического синдрома (73,16% случаев). Применение методов почечной заместительной терапии потребовалось у 92,65% детей с ОПН, искусственной вентиляции легких – до 62%. Позднее начало специализированного лечения (позже 2 суток от начала заболевания) ассоциировалось с повышением уровня летальности (чувствительность – 45,9; специфичность – 96,0; прогностическая значимость положительного результата – 94,7; прогностическая значимость отрицательного результата – 53,3; отношение правдоподобия – 11,7) [1, 2, 3, 4, 6, 7, 20, 27, 29, 30, 31, 36, 38].

2. Выявлен наиболее специфичный и ранний предиктор развития ОПН у детей – появление массивной (более 2,3 г/л) протеинурии на 2 сутки от возникновения основного заболевания ($P = 0,005982$; площадь под кривой = $0,775 \pm \pm 0,064$; 95% ДИ = 0,638-0,879; отношение правдоподобия = 2,26). Показано, что неблагоприятный исход ОПН следует предполагать при длительном (более 2 недель) сохранении микроцитоза ($P = 0,009972$; площадь под кривой = 0,669; 95% ДИ = 0,585-0,746; отношение правдоподобия – 2,15), снижении лимфоцитарного индекса менее 0,61, снижении уровней IgG и IgA в сыворотке крови менее 50% от нормы, высокой степени инвазивности лечебно-диагностических мероприятий (DUR-индекс более 2,0). Расчет риска летального исхода у детей показал тесную прямую корреляционную связь между количеством баллов по шкале PRISM II в первые 24 часа после госпитализации и летальностью ($r = 0,78$; $P < 0,05$) [1, 9, 11, 19, 20, 21].

3. Установлено, что основным патофизиологическим механизмом прогрессирования и неблагоприятного исхода ОПН в детском возрасте является некупированная блокада микроциркуляторного русла, сопровождающаяся дистрофически-некротическими изменениями внутренних органов ишемического генеза и кровоизлияниями, обусловленными гипокоагуляцией, развитием полиорганной недостаточности и нозокомиальных инфекционных осложнений. Установлено, что клиническое течение ОПН характеризуется наличием двух «критических» периодов: раннего (10-15 сутки заболевания) – на фоне острой блокады микроциркуляции, и позднего (22-25 сутки), обусловленного присоединением дистрофически-некротических изменений в органах и тканях с развитием синдрома полиорганной недостаточности, что сопровождается высоким риском летального исхода. Синдром диализной непереносимости, инфекционные осложнения и острая дыхательная недо-

статочность являются основными причинами, ухудшающими результаты лечения детей с ОПН [1, 5, 8, 13, 14, 17, 24, 25, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 40, 41, 42].

4. Доказано, что оптимальным режимом почечной заместительной терапии при отсутствии признаков гипергидратации является гемодиализ со скоростью ультрафильтрации не более 10 мл/кг в час при продолжительности сеанса до 150 минут. Неадекватная оценка волемического статуса пациента и объемы ультрафильтрации, превышающие 10% ОЦК при отсутствии гиперволемии, могут привести к развитию синдрома диализной непереносимости, что в сочетании с негативным влиянием гемодиализа на газовый состав крови пациента (рост кислородной цены дыхания более чем на 10% от исходной) обуславливает возникновение гемодинамических нарушений и острой дыхательной недостаточности [1, 12, 13, 42].

5. На основании комплексной оценки динамики показателей гомеостаза, лабораторных и патоморфологических данных разработаны и внедрены в клиническую практику научно обоснованная организация специализированной медицинской помощи и патогенетически обоснованная комплексная интенсивная терапия ОПН у детей, направленная на устранение расстройств гемодинамики, ограничение продукции уремических токсинов, ускорение их элиминации из организма как естественными путями, так и методами почечной заместительной терапии, позволившая с учетом индивидуальных особенностей развития патологического процесса подобрать оптимальную стартовую программу лечения и контролировать ее эффективность в динамике, снизить инвазивность лечебно-диагностических мероприятий, ужесточить показания к проведению почечной заместительной терапии и соблюдение технологии проведения гемодиализа, повышающей его эффективность и безопасность, что позволило снизить число осложнений и летальность детей с ОПН в целом с 47,94% (1987-1993 гг.) до 29,65% (1994-2003 гг.), т.е. в 1,6 раза, а в последний включенный в исследование год – до 13,04% [1, 3, 4, 10, 14, 15, 16, 18, 22, 23, 26, 27, 35, 39, 40, 43, 44].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. В качестве критерия тяжести ОПН целесообразно использовать педиатрическую шкалу риска летального исхода. Исследование тяжести состояния пациента при помощи шкалы PRISM II в динамике на 3 и 7 сутки позволяет оценить позитивную или негативную направленность патологического процесса и эффективность лечения [1, 21].

2. На неблагоприятный прогноз ОПН в детском возрасте указывают появление ранней и массивной протеинурии, длительно сохраняющийся микроцитоз (MCV <80 фл), ЛИИ 2,5 и более, нарастающая моноцито-, лимфоцито- и эозинопения, снижение уровня Ig A и G на 50% и более от нормы [1, 21, 23, 45].

3. В периоде олигоанурии объем вводимых кристаллоидов должен составлять не более 1/3, объем коллоидных растворов (альбумина и плазмы) – не менее 2/3 от расчетного объема инфузии. В периоде восстановления диуреза соотношение кристаллоидов и коллоидов должно составлять 1,5:1, а в периоде полиурии основными инфузионными средами должны являться кристаллоидные растворы [1, 10].

4. В качестве одного из способов повышения выживаемости детей с ОПН следует стремиться к максимальному сокращению инвазивности лечебно-диагностических мероприятий (сокращение сроков катетеризации мочевого пузыря, интубации трахеи, пребывания зонда в желудке, сокращения числа исследований малоинформативных показателей крови), что является одним из факторов снижения частоты возникновения нозокомиальных инфекций [1, 14].

5. С целью максимального повышения безопасности ГД необходимо строгое обоснование показаний для его проведения, тщательная оценка волемического статуса ребенка и адекватный выбор его режимов. Оптимальным является ГД со скоростью ультрафильтрации не более 10 мл/кг/час и продолжительностью до 150 минут [1, 12, 45].

6. Ранняя диагностика и максимально раннее начало лечения детей с ОПН в специализированном центре позволяют улучшить выживаемость данной категории пациентов в 1,6 раза [1, 22].

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

Монография

1. Миронов, Л. Л. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности / Л. Л. Миронов. – Минск : БелМАПО, 2006. – 278 с.

Статьи в журналах

2. Миронов, Л. Л. Острая почечная недостаточность в детском возрасте / Л. Л. Миронов // Мед. панорама. – 2001. – № 1. – С. 33–34.

3. Двадцатилетний опыт интенсивной терапии больных с острой почечной недостаточностью / И. И. Канус, Л. Л. Миронов, П. В. Богович, В. В. Баханович, В. В. Бельский, Е. Н. Валенкова, А. А. Дедейко, Ю. А. Тимофеев // Мед. панорама. – 2001. – № 1. – С. 4–7.

4. Миронов, Л. Л. Принципы комплексной интенсивной терапии острой почечной недостаточности различной этиологии / Л. Л. Миронов, И. И. Канус, П. В. Богович // Медицина. – 2001. – № 4. – С. 32–33.

5. Миронов, Л. Л. Патоморфологические аспекты полиорганной дисфункции у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Мед. панорама. – 2002. – № 4. – С. 49–51.

6. Миронов, Л. Л. Гемолитико-уремический синдром: этиология, эпидемиология, патогенез / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Мед. новости. – 2003. – № 10. – С. 4–10.

7. Миронов, Л. Л. Гемолитико-уремический синдром: диагностика и клинико-морфологическая картина / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Мед. новости. – 2004. – № 5. – С. 32–36.

8. Миронов, Л. Л. Оценка риска летального исхода и его динамика у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов, И. И. Канус, А. В. Сукало // Мед. панорама. – 2005. – № 4. – С. 43–44.

9. Миронов, Л. Л. Особенности развития и клинико-лабораторные предикторы острой почечной недостаточности у детей Беларуси / Л. Л. Миронов // Мед. панорама. – 2005. – № 4. – С. 45–46.

10. Миронов, Л. Л. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Рецепт. – 2005. – № 1. – С. 57–61.

11. Миронов, Л. Л. Определение тяжести состояния и прогноза у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Медицина. – 2006. – № 2. – С. 53–55.

12. Миронов, Л. Л. Влияние гемодиализа на физиологические параметры детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Медицина. – 2006. – № 4. – С. 58–62.

13. Миронов, Л. Л. Особенности развития острой дыхательной недостаточности у детей с нарушением выделительной функции почек / Л. Л. Миронов // Мед. панорама. – 2006. – № 3. – С. 34–37.

14. Миронов, Л. Л. Профилактика и лечение нозокомиальных инфекций у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Мед. панорама. – 2006. – № 5. – С. 48–50.

15. Миронов, Л. Л. Динамика показателей лейкограммы у детей с острой почечной недостаточностью и их прогностическое значение / Л. Л. Миронов // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 4. – С. 63–68.

16. Миронов, Л. Л. Информационная значимость некоторых показателей крови у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 4. – С. 134–139.

17. Миронов, Л. Л. Патоморфологические аспекты течения острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов, А. В. Сукало, Т. А. Летковская // Медицина. – 2007. – № 1. – С. 32–37.

18. Тридцатилетний опыт интенсивной терапии больных с острой почечной недостаточностью различной этиологии / И. И. Канус, Л. Л. Миронов, П. В. Богovich, В. В. Бельский, Е. Н. Валенкова, А. А. Дедейко, Ю. А. Тимофеев, // Мед. панорама. – 2009. – № 3. – С. 4–7.

19. Миронов, Л. Л. Причины неблагоприятных исходов острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов // Ars medica. – 2009. – № 7. – С. 108–114.

20. Миронов, Л. Л. Предикторы и клинические варианты формирования острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов // Медицина. – 2009. – № 4. – С. 76–79.

21. Миронов, Л. Л. Роль показателей гемо-и иммунограммы в прогнозировании течения острого повреждения почек у детей / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3/2. – С. 76–84.

22. Миронов, Л. Л. Интенсивная терапия острого почечного повреждения у детей: проблемы и пути решения / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Вестн. Алмаат. гос. ин-та усовершенствования врачей. – 2013. – № 2. – С. 48–52.

23. Миронов, Л. Л. Критерии оценки эффективности интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Мед. панорама. – 2014. – № 3. – С. 47–52.

Материалы съездов, конференций и тезисы докладов

24. Миронов, Л. Л. Структура нозокомиальных инфекционных у детей с острой почечной недостаточностью (ОПН) / Л. Л. Миронов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2000 : тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых / под ред. А.Г. Мрочека, Г.Я. Хулупа. – Минск, 2000. – С. 45.

25. Миронов, Л. Л. Влияние пневмонии на течение и исход острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов // Актуальные проблемы пульмонологии : IV респ. науч.-практ. конф. : тез. докл. – Минск, 2002. – С. 41–43.

26. Канус, И. И. Принципы комплексной интенсивной терапии острой почечной недостаточности различной этиологии / И. И. Канус, Л. Л. Миронов, П. В. Богович // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; ред. А. Г. Мрочек. – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 66–70.

27. Богович, П. В. Пути оптимизации интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей / П. В. Богович, Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Стратегия развития экстренной медицинской помощи : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию гор. клин. больницы скорой мед. помощи / под общ. ред. Н.В. Завады. – Минск, 2003. – С. 460–462.

28. Миронов, Л. Л. Дыхательные расстройства у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Стратегия развития экстренной медицинской помощи : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию гор. клин. больницы скорой мед. помощи / под общ. ред. Н.В. Завады. – Минск, 2003. – С. 527–529.

29. Миронов, Л. Л. Этиология острой почечной недостаточности у детей Беларуси / Л. Л. Миронов // Неотложная медицина : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Гомел. гор. больницы скорой мед. помощи / под ред. А. Н. Лызикова. – Гомель, 2003. – С. 56.

30. Mironov, L. Causes of adverse outcomes of ARF in Children / L. Mironov, I. Kanus // 13th World Congress of Anaesthesiologists. – Paris, 2004. – P. 0759.

31. Mironov, L. Structure of ARF causes in children in Belarus / L. Mironov, I. Kanus // 13th World Congress of Anaesthesiologists. – Paris, 2004. – P. 0760.

32. Риск летального исхода у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов, И. И. Канус, А. В. Сукало, П. В. Богович // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний : тез. докл. V съезда анестезиологов-реаниматологов / под ред. И. И. Кануса. – Минск, 2004. – Вып. IV. – С. 103–105.

33. Миронов, Л. Л. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний : тез. докл. V съезда анестезиологов-реаниматологов / под ред. И. И. Кануса. – Минск, 2004. – Вып. IV. – С. 105–106.

34. Миронов, Л. Л. Оценка риска летального исхода у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов, А. В. Сукало // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний : тез. докл. V съезда анестезиологов-реаниматологов / под ред. И. И. Кануса. – Минск, 2004. – Вып. IV. – С. 106–107.

35. Миронов, Л. Л. Диагностический алгоритм у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний : тез. докл. V съезда анестезиологов-реаниматологов / под ред. И. И. Кануса. – Минск, 2004. – Вып. IV. – С. 108–109.

36. Миронов, Л. Л. Особенности интенсивной терапии острой почечной недостаточности у детей / Л. Л. Миронов // Неотложная медицинская помощь : сб. ст. Харьк. гор. клин. больницы скорой неотлож. мед. помощи, посвящ. 25-летию каф. скорой и неотлож. мед. помощи ХМАПО. – Харьков, 2005. – Вып. 8. – С. 280–296.

37. Миронов, Л. Л. Сезонная и возрастная структура причин острой почечной недостаточности у детей Беларуси / Л. Л. Миронов // Здоровье населения – основа благополучия страны : материалы V съезда организаторов здравоохранения Респ. Беларусь / ред. совет: В.П. Руденко [и др.] – Минск, 2006. – С. 263–266.

38. Миронов, Л. Л. Динамика морфологических изменений у детей в различные периоды острой почечной недостаточности / Л. Л. Миронов // Настоящее и будущее последиplomного образования : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО : в 2 т. / редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2006. – Т. 2. – С. 259–270.

39. Миронов, Л. Л. Особенности развития острой почечной недостаточности у детей с гемолитико-уремическим синдромом / Л. Л. Миронов // Настоящее и будущее последиplomного образования : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО : в 2 т. / редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2006. – Т. 2. – С. 270–275.

40. Канус, И. И. Принципы комплексной интенсивной терапии острой почечной недостаточности различной этиологии / И. И. Канус, Л. Л. Миронов, П. В. Богovich // Анестезиология и реаниматология : сб. тез. Респ. науч.-практ. конф. (интенсивная терапия полиорганной недостаточности). – Минск, 2009. – С. 61–63.

41. Миронов, Л. Л. Вентилятор-ассоциированные пневмонии у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Актуальные вопросы медицинской

науки и практики. К 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного образования и подготовки специалистов». – С. 263–264. – Оpubл. в журн. *Arg medica*, 2011. – № 14.

42. Миронов, Л. Л. Динамика патоморфологических изменений желудочно-кишечного тракта у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии : тез. докл. VII съезда анестезиологов-реаниматологов, г. Минск, 31 мая–1 июня 2012 г. – Минск, 2012. – Вып. 7. – С. 206–210.

43. Миронов, Л. Л. Дыхательная недостаточность у детей с нарушением выделительной функции почек / Л. Л. Миронов // Актуальные проблемы и современные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии : тез. докл. VII съезда анестезиологов-реаниматологов, г. Минск, 31 мая–1 июня 2012 г. – Минск, 2012. – Вып. 7. – С. 210–213.

44. Миронов, Л. Л. Профилактика и лечение стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у детей с острой почечной недостаточностью / Л. Л. Миронов // Экстренная медицинская помощь в современных условиях : сб. науч. тр. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию учреждения здравоохранения «Гор. клин. больница скорой мед. помощи», г. Минск, 28 нояб. 2013 г. – Минск, 2013. – С. 253–257.

Инструкции по применению

45. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности: инструкция по применению № 138-1114: утв. 27 ноября 2014 г. / сост. Л.Л. Миронов, И.И. Канус, П.В. Богович. – Минск, 2014. – 8 с.

РЭЗІЮМЭ

Міронаў Леанід Леанідавіч

Комплексная інтэнсіўная тэрапія вострай ныркавай недастатковасці у дзяцей

Ключавыя словы: Вострая нырачная недастатковасць, інтэнсіўная тэрапія, прэдыктары развіцця вострай нырачнай недастатковасці, адзнака ступені цяжару вострай нырачнай недастатковасці, прагнастычныя фактары зыходу вострай нырачнай недастатковасці.

Мэта даследавання: Патагенетычнае абгрунтаванне і аптымізацыя комплекснай інтэнсіўнай тэрапіі, накіраванай на зніжэнне цяжару клінічнай плыні, тэрмінаў знаходжання ў крытычным стане і смяротнасці ў дзяцей з вострай нырачнай недастатковасцю рознай этыялогіі.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню выяўлены асноўныя клінічныя варыянты развіцця вострай нырачнай недастатковасці у дзіцячым узросце, вызначаны найболей інфарматыўныя прадвеснікі яе развіцця і клініка-лабараторныя крытэры рызыкі неспрыяльнага зыходу. Упершыню прапанавана метадыка колькаснай адзнакі цяжару клінічнай плыні, аптымальнага лабараторнага маніторынгу і адзнакі эфектыўнасці інтэнсіўнай тэрапіі вострай нырачнай недастатковасці у дзяцей. Усталяваны кіроўныя патафізіялагічныя механізмы прагрэсавання дадзенага паталагічнага сіндрому, якія дазволілі распрацаваць патагенетычна абгрунтаваную комплексную інтэнсіўную тэрапію вострай нырачнай недастатковасці. Упершыню ў краіне распрацавана і ўкаранёная ў клінічную практыку сістэма спецыялізаванай дапамогі дзецям з парушэннем вылучальнай функцыі нырак, што дазволіла павялічыць выжывальнасць дзяцей у 1,6 разу.

Ступень выкарыстання: вынікі даследавання ўкаранёныя ва ўстановах аховы здароўя «Гродзенская абласная дзіцячая клінічная лякарня», «Магілёўская абласная лякарня», «Гомельская абласная_клінічная лякарня», «1-я гарадзкая клінічная лякарня» г. Менска, у навучальны працэс на кафедры анестэзіялогіі і рэаніматалогіі і кафедры дзіцячай анестэзіялогіі і рэаніматалогіі дзяржаўнай установы адукацыі «Беларуская медыцынская акадэмія падыпломнай адукацыі», установы адукацыі «Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт», установы адукацыі «Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт».

Вобласць ужывання: анестэзіялогія, рэаніматалогія і інтэнсіўная тэрапія, педыятрыя, нефралогія, нэанаталогія, сістэма падыпломнай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Миронов Леонид Леонидович

Комплексная интенсивная терапия острой почечной недостаточности у детей

Ключевые слова: Острая почечная недостаточность, интенсивная терапия, предикторы развития ОПН, оценка степени тяжести ОПН, прогностические факторы исхода ОПН.

Цель исследования: Патогенетическое обоснование и оптимизация комплексной интенсивной терапии, направленной на снижение тяжести клинического течения, сроков пребывания в критическом состоянии и летальности у детей с острой почечной недостаточностью различной этиологии.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые выявлены основные клинические варианты развития ОПН в детском возрасте, определены наиболее информативные предикторы ее развития и клинико-лабораторные критерии риска неблагоприятного исхода. Впервые предложена методика количественной оценки тяжести клинического течения, оптимального лабораторного мониторинга и оценки эффективности интенсивной терапии ОПН у детей. Установлены ведущие патофизиологические механизмы прогрессирования данного патологического синдрома, позволившие разработать патогенетически обоснованную комплексную интенсивную терапию ОПН. Впервые в стране разработана и внедрена в клиническую практику система специализированной помощи детям с нарушением выделительной функции почек, что позволило увеличить выживаемость детей в 1,6 раза.

Степень использования: Результаты исследования внедрены в работу УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», УЗ «Могилевская областная больница», УЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска», в учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Гродненский государственный медицинский университет», УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Область применения: анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия, педиатрия, нефрология, неонатология, система последипломного образования.

SUMMARY

Leonid Leonidovich Mironov

Complex intensive therapy of acute renal failure in children.

Keywords: Acute renal failure, intensive care, predictors of ARF, evaluation of the severity of ARF, prognostic factors of ARF outcome.

Objective: Pathogenetic grounding and optimization of complex intensive therapy aimed at reducing the severity of the clinical course, terms of critical condition and mortality in children with acute renal failure of various etiologies.

Methods: clinical, laboratory, instrumental, immunological, statistical.

Obtained results and the novelty: The major clinical types of acute renal failure in children were firstly identified, as well as the most informative predictors of its development, clinical and laboratory criteria of the risk of unfavorable outcome. For the first time the technique for quantifying the severity of the clinical course, for an optimal laboratory monitoring and evaluating the effectiveness of intensive therapy in ARF in children was proposed. The underlying pathophysiological mechanisms of the pathological syndrome progression allowing the development of pathogenetically based complex intensive ARF therapy were identified. For the first time a system of specialized care for children with impaired renal excretory function was developed and introduced into clinical practice in our country. This resulted in 1,6-fold increased survival of children.

Extension of using: The results of the study are introduced into the work of Grodno Regional Children's Hospital, Mogilev Regional Hospital, Gomel Regional Hospital, Minsk City Clinical Hospital № 1, in the educational process of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Grodno State Medical University, Belarusian State Medical University.

Sphere of application: Anesthesiology, resuscitation and intensive care, pediatrics, nephrology, neonatology, the system of post-graduate education.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 30. 01. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,63. Уч.- изд. л. 1,95. Тираж 60 экз. Заказ 57.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.