

**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ LEKARSKI**

**Bogusław Walatek**

**OCENA ROKOWANIA ODLEGŁEGO U CHORYCH Z PRZEBYTĄ  
OSTRĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK – WYBRANE CZYNNIKI  
ROKOWNICZE**

**Rozprawa doktorska**

**Promotor: prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz**

**Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Nefrologii  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum  
Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz**

**Kraków 2006**

## SPIS TREŚCI:

1. WSTĘP.....	4
1.1. Definicja i podział ONN.....	7
1.2. Epidemiologia ONN.....	9
1.3. Etiologia i patogenezę poszczególnych postaci ONN.....	10
1.3.1. Przednerkowa (czynnościowa) ONN.....	10
1.3.2. Nerkowa ONN.....	11
1.3.3. Pozanerkowa ONN.....	16
1.4. Obraz patomorfologiczny poszczególnych postaci ONN.....	17
1.5. Rozpoznawanie i obraz kliniczny poszczególnych postaci ONN.....	18
1.5.1. Wywiad i badanie fizykalne.....	19
1.5.2. Badania dodatkowe w rozpoznawaniu ONN.....	19
1.6. Przegląd niektórych jednostek chorobowych i zespołów przebiegających z ONN.....	23
1.6.1. ONN w zespole niewydolności wielonarządowej.....	23
1.6.2. Toksyczna (polekowa) ONN.....	24
1.6.3. ONN związana z KZN, chorobami z grupy zapaleń naczyń i współistniejąca z nowotworami.....	27
1.6.4. ONN związana z zabiegami.....	29
1.6.5. Pourazowa ONN.....	30
1.6.6. ONN w przebiegu rabdomiolizy.....	30
1.6.7. ONN w przebiegu ciąży.....	31
1.7. Zasady postępowania i leczenia ONN.....	32
1.7.1. Profilaktyka i leczenie zachowawcze ONN.....	33
1.7.1.1. Ogólne zasady profilaktyki ONN.....	33
1.7.1.2. Leczenie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.....	33
1.7.1.3. Leczenie zaburzeń metabolicznych.....	34
1.7.1.4. Leczenie innych powikłań ONN.....	35
1.7.2. Leki stosowane w leczeniu ONN.....	35
1.7.3. Leczenie dietetyczne ONN.....	38
1.7.4. Leczenie dializacyjne ONN.....	39
1.8. Rokowanie w ONN.....	42

1.8.1. Zagadnienia ogólne.....	42
1.8.2. Czynniki ryzyka.....	42
2. CEL PRACY.....	45
3. MATERIAŁ I METODY.....	46
3.1. Sposoby pozyskiwania danych z materiałów źródłowych.....	46
3.2. Badania biochemiczne wykorzystane w pracy.....	51
3.3. Analiza statystyczna.....	51
4. WYNIKI.....	53
4.1. Pacjenci.....	53
4.2. Analiza uzyskanych danych.....	57
4.2.1. Postacie ONN w badanej grupie.....	57
4.2.2. Analiza wpływu badanych czynników na śmiertelność odległą.....	59
4.2.3. Analiza wpływu różnych czynników na konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.....	71
4.2.4. Analiza przydatności wybranych skal oceny stanu chorych dla oceny rokowania odległego.....	77
4.2.5. Analiza wpływu wystąpienia oligoanurycznej, nieoligoanurycznej bądź poliurycznej postaci ONN na rokowanie odległe.....	88
4.2.6. Analiza stopnia wydolności nerek mierzonej jako eGFR w różnych okresach obserwacji i jej wpływu na rokowanie odległe.....	92
5. DYSKUSJA.....	97
6. WNIOSKI.....	112
7. STRESZCZENIE.....	114
8. WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE.....	120
9. ANEKS.....	123
9.1. Skale obiektywnej oceny stanu ciężkości pacjentów i ich zastosowanie w ocenie pacjentów z ONN.....	123
10. PIŚMIENNICTWO.....	127

## 1. WSTĘP

Ostra niewydolność nerek (ONN), definiowana jako nagłe pogorszenie czynności nerek, prowadzące do zaburzeń wydalania produktów przemiany materii oraz zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, jest wieloprzyczynowym zespołem chorobowym, o ważnym rokowniczo znaczeniu. ONN towarzyszy często najciężej chorym i znacząco wpływa na ich chorobowość i śmiertelność [27, 41, 45, 56, 57, 58, 103, 174]. Według różnych źródeł, częstość występowania ONN określa się od 172 do 486 osób na milion mieszkańców [162, 163, 174, 178]. Niezależnie od przyczyny, ONN towarzyszy pogorszenie lub zanik możliwości kontroli homeostazy oraz upośledzenie czynności wydalniczej, wewnątrzwydzielniczej i metabolicznej. Istnieje wiele podziałów ONN, jednak powszechnie stosowanym jest podział na postacię przednerkową, nerkową i pozanerkową. W praktyce, większość przypadków ONN ma charakter wieloczynnikowy [25, 57, 58, 174 230].

ONN obserwuje się u pacjentów po ciężkich urazach, hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Nie dziwi więc fakt, że pierwsze dokładne opisy tego zespołu chorobowego dotyczyły takich właśnie chorych [56, 103]. W 1917 roku, w czasie trwania działań wojennych, niemiecki patolog *Hackradt* opisał przypadki bezmoczności u żołnierzy, które powiązał bezpośrednio z ranami odniesionymi na polu bitwy. Niestety, jego pionierskie prace nie wzbudziły w ówczesnym świecie medycznym żadnego zainteresowania. W latach 20-tych i 30-tych ubiegłego wieku pojawiły się opisy przypadków ONN po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi i w następstwie uogólnionych zakażeń. W 1941 roku, podczas bitwy o Anglię, *Bywaters* i *Beall* opisali zespół zmiążdżenia (*crush syndrom*) u ofiar ataku bombowego na Londyn. Ich publikacja przypominała o pracy *Hackradta* z 1917 roku [259].

Równocześnie z obserwacjami mającymi na celu wyjaśnienie patogenezy ONN postępowały prace nad nowymi metodami leczenia tego, praktycznie w 100% śmiertelnego zespołu chorobowego. Chociaż za ojca współczesnej dializoterapii uważa się *Grahama* (Szkocja), to za twórcę pierwszej sztucznej nerki przyjmuje się *Abla*, który udowodnił, że możliwe jest pozaustrojowe oczyszczanie ludzkiej krwi. Były to prace wyłącznie doświadczalne, w których użyto celuloidową błonę półprzepuszczalną i hirudynę hamującą wykrzepianie krwi. Tuż po nim, w 1911 roku *Haas* z Giesen (Niemcy) przeprowadził u zwierząt ze sztucznie wywołaną ONN pierwszą dializę.

Kontynuatorem jego prac dotyczących ONN u psów był *Necheles*, który w 1924 roku przeprowadził pierwszy taki zabieg u człowieka. W 1944 roku *Kolff* z Kempen (Holandia) leczył przy użyciu aparatury dializacyjnej własnego pomysłu 68-letnią kobietę z rozpoznaną ONN, utrzymując ją przy życiu do czasu częściowego jej wyzdrowienia. W kolejnych latach sztuczna nerka *Kolffa* była kilkakrotnie modyfikowana przez niego samego, a następnie przez zespół *Hamburgera*. Równocześnie z postępem w budowie aparatów (pomp) szły prace nad doskonaleniem produkcji dializatorów. W tej materii nieoceniony wkład przyniosły doświadczenia i prace *Kolffa*, *Berka* i *Alwalla*. Od 1952 roku, a więc od czasów wojny koreańskiej hemodializy stały się nieodłączną składową leczenia ciężkich postaci ONN, a ich wprowadzeniu na masową skalę towarzyszył znaczący spadek śmiertelności wśród żołnierzy z tym rozpoznaniem. Jednocześnie z wprowadzeniem hemodializy doskonalono sposoby zapobiegania ONN. Jednym z nich było szybkie przywracanie prawidłowej wolemii u ciężko rannych jeszcze na polu walki i szybki transport drogą powietrzną do szpitali polowych [259].

W Polsce pierwszą hemodializę przy użyciu sztucznej nerki *Alwalla* wykonano w Poznaniu w roku 1958. Również z tego roku pochodzą pierwsze prace dotyczące zastosowania hemodializ w leczeniu ostrych zatruc. Kolejne zabiegi wykonano w Warszawie (*Orłowski* 1959 r.) i Krakowie (*Hanicki* 1962 r.).

Lata 50-te ubiegłego wieku, były związane nie tylko z poznawaniem przyczyn, udoskonalaniem zasad leczenia zachowawczego i nerkozastępczego, lecz przede wszystkim z ustaleniem zasad dotyczących profilaktyki ONN. W tym czasie kształtowały się ogólne zasady dotyczące gospodarki wodno-elektrolitowej, równowagi kwasowo-zasadowej, prowadzenia właściwego bilansu płynowego i energetycznego. Lepiej poznano czynniki mające wpływ na metabolizm białek (powstały pierwsze zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego, infekcji, schorzeń endokrynologicznych przebiegających z hiperkatabolizmem). W tym czasie doskonalono metody leczenia stanów nieodłącznie towarzyszących ONN – hiperkaliemii, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. W ostatnich latach tej dekady rozpoczęto systematyzację ONN wyznaczając początkowo grupy związane z ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek, stwardnieniem naczyń (*nephroangiosclerosis*), oraz zakażeniami (bakteryjne i zakaźne postaci ONN). Z tego okresu pochodzi też najczęściej używany współcześnie podział niewydolności na przednerkową, nerkową i pozanerkową [230, 259].

Kolejna dekada lat 60-tych XX stulecia sprzyjała min. doskonaleniu nowych technik wytwarzania dostępów naczyniowych, tak czasowych (*Seldinger* - 1962) jak i stałych (*Scribner* – 1964, *Cimino i Brescia*, *Appel i Hurwich* – 1966).

Lata 70-te i 80-te, to lata powstawania i rozwoju technik ciągłych, szczególnie powszechnie używanych w OIT [230]. W tym miejscu należy wymienić doświadczenia *Kramera*, który w 1977 roku po raz pierwszy zastosował do leczenia przewodnienia dializator polisulfonowy i ciągłą samoistną hemofiltrację tętniczo-żylną [259]. W Polsce tą metodę stosuje się od 1983 roku (Wrocław).

Dekada lat 90-tych, to czas dokładnego poznawania mechanizmów powstania ONN na poziomie ultrastrukturalnym. Dzięki wielu pracom doświadczalnym i klinicznym możliwe było usystematyzowanie i weryfikacja wiadomości dotyczących nefrotoksyczności leków i innych substancji oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych leków o przypuszczalnym działaniu chroniącym kłębuszki nerkowe. W dalszym ciągu zajmowano się zjawiskiem biozgodności dializatorów i adekwatnością dializy. Poszukiwano również głównych czynników sprzyjających wystąpieniu ONN i ich wpływowi na rokowanie krótkoterminowe i odległe (powiązanie z punktacją skal APACHE, SAPS, OSF, MPM i innymi omówionymi poniżej) [42, 43, 44, 45, 68, 110, 127, 145, 174, 259].

Początek nowego stulecia przyniósł dalsze zmiany w spojrzeniu na patogenezę ONN i udział w jej powstaniu nowych czynników (TGF-beta, TNF, interleukiny, nefryna, białko CD<sub>2</sub>AP) [123]. Rozpoczęto próby leczenia niektórych form ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek z towarzyszącą ONN przy pomocy przeciwciał przeciwko cytokinom lub ich receptorom (etanercept, infliksymab, czy anakinra). W 2002 roku *Humes* przedstawił pierwsze wyniki badań nad zastosowaniem biologicznej sztucznej nerki (RAD – *renal assisting device*) zarówno u zwierząt jak i u pierwszych pacjentów z ONN [125, 126]. Na uwagę również zasługują opublikowane ostatnio prace poświęcone nerkowym komórkom macierzystym i zastosowaniu w ONN czynnika wzrostu hepatocytów [3, 5, 112, 118, 124, 133, 164, 174].

W tym miejscu należy jednak podkreślić, że pomimo tak wielkich zmian, jakie zaszły w nefrologii i dializoterapii XX i początku XXI wieku śmiertelność w najcięższych postaciach ONN pozostaje niezmiennie wysoka. Niepocieszającym jest fakt, że chorzy giną nie tyle z powodu samej ONN, co z powodu czynników przyczynowo odpowiedzialnych za wystąpienie tego zespołu [3, 45, 57, 89, 103, 174, 230].

## 1.1. Definicja i podział ONN

Istnieje blisko 30 definicji i podziałów tego dobrze poznanego zespołu chorobowego. W licznych opracowaniach można znaleźć zarówno te ogólne (opisowe), jak i szczegółowe (epidemiologiczne, etiologiczne, czynnościowe, patofizjologiczne). Trzeba jednak pamiętać, że każda z nich jest na swój sposób niedoskonała, a w praktyce stosuje się zazwyczaj definicje łączone. Również próby ich usystematyzowania i ujednoczenia były do roku 2002 nieskuteczne. Pierwszą jaskółką mogą być wprowadzone klasyfikacje RIFLE, zaproponowana w Vicenza w 2002 roku (zalecenia ADQI 2004)) i SIRE. Obie mają na celu wyodrębnienie chorych z różnymi stopniami ciężkości uszkodzenia nerek [17, 174].

W definicji opisowej, ONN definiujemy jako nagłe pogorszenie funkcji nerek, które prowadzi do przejścia ze stanu izojonii, izohydrii oraz izoosmii (a więc ogólnie zdrowia) do szeregu zaburzeń manifestujących się między innymi hiperkaliemią, kwasicą metaboliczną, przewodnieniem i może przebiegać ze skąpomoczem, bezmoczem lub rzadziej wielomoczem.

Dla celów epidemiologicznych i statystycznych ONN definiowana jest jako nagły stan, w wyniku którego dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi z wartości prawidłowych do ponad 300  $\mu\text{mol/l}$ , w krótkim, w czasie poniżej 4 tygodni. Niestety definicja ta może wykluczać przypadki pacjentów w podeszłym wieku, z niską masą mięśniową i niedożywionych, u których (zgodnie z nią) można byłoby rozpoznać przewlekłą niewydolność nerek.

Coraz częściej przyjmuje się za *Schrierem* i wsp., że ONN jest stanem, w którym dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych, nieprzekraczających 180  $\mu\text{mol/l}$  [237].

Według innych autorów ONN można rozpoznać u osób, u których doszło do podwojeniem stężenia kreatyniny, przy jej wartości wyjściowej poniżej 130  $\mu\text{mol/l}$  lub przy wzroście stężenia kreatyniny o minimum 100  $\mu\text{mol/l}$ , przy jej wyjściowym stężeniu powyżej 130  $\mu\text{mol/l}$ .

Ciekawą definicją wykorzystującą klirens kreatyniny jest ta, autorstwa *Gettigs'a* i *Reynoldsa*, przyjmująca jako kryterium szybki jego spadek do wartości poniżej 30 ml/minutę, z jednoczesnym wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy i zaburzeniami wolemii [101].

Klasyczna definicja patofizjologiczna rozróżnia ONN przednerkową, nerkową i pozanerkową, z zastrzeżeniem, że część przypadków ma charakter wieloetiologiczny. Inny podział podaje *Guerin*, rozróżniając ONN związaną z niedokrwieniem (przednerkowa, przynajmniej częściowo odwracalna) i bez niego [106].

Według rozbudowanego podziału zaproponowanego przez *Cantarovich, Rangoonwala* i *Verho* możemy również wyróżnić kilka postaci ONN, to jest:

- przebiegającą z wystąpieniem ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN), która może mieć charakter niedokrwienno- lub toksyczny;
- związaną z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN), chorobami z grupy zapaleń naczyń, czy wreszcie współistniejącą z nowotworami (wyróżnienie gammapatii monoklonalnych i innych nowotworów);
- grupę ONN przednerkowej (zwaną również, szczególnie w literaturze anglojęzycznej czynnościową – związaną z odwodnieniem, przewodnieniem, wstrząsem o różnej etiologii, polekową);
- grupę zaporowej (pozanerkowej) ONN, która może być wywołana przez czynniki zewnętrzne lub wewnętrzne.

W zależności od objętości wydalanego moczu często spotykamy podział ONN na postaci z zachowaną diurezą (poliuryczną – objętość dobową moczu powyżej 3000ml i oliguryczną – pomiędzy 50 lub według innych autorów 100 a 400 ml/24h) i bez niej (anuryczną – przy ilości oddawanego moczu poniżej 50 lub 100 ml/24h).

Inną definicją, łączącą stężenia kreatyniny i objętość oddawanego moczu jest definicja *Fagona*, która za kryterium wystąpienia ONN uznaje nagły wzrost stężenia kreatyniny powyżej 300  $\mu\text{mol/l}$  lub zmniejszenie dobowej objętości moczu poniżej 500 ml (lub mniej niż 180 ml/8h) lub konieczność rozpoczęcia ze wskazań nagłych leczenia hemodializami, niezależnie od przyczyny.

Ze względu na miejsce występowania ONN wyróżniamy jej postacię pozaszpitalną i szpitalną. Wśród szpitalnych można znaleźć te, które wystąpiły w ramach OIT i poza nim [43, 103, 137, 174]. Rozróżnić możemy wreszcie postacię internistyczną, chirurgiczną, urologiczną i ginekologiczno-położniczą.

Inny podział *Robertsona* zakłada istnienie ONN wymagającej krótko- lub długotrwałego leczenia nerkozastępczego (poniżej i powyżej 90 dni) [219].



Odmiernym podziałem, w zależności od wieku chorego, jest podział *Kohli* i wsp., rozróżniający ONN u dzieci (do 17 roku życia), u dorosłych (18-59) oraz u ludzi w wieku podeszłym (powyżej 60 roku życia) [73, 150, 174].

Liczba przytoczonych definicji i podziałów dotyczących tego zespołu chorobowego świadczy dobitnie, iż pomimo upływu 88 lat od opublikowania pierwszego opisu ONN, brak jest do dziś jednej, zunifikowanej [225].

## 1.2. Epidemiologia ONN

Według najnowszych danych EDTA na ONN zapada 203 – 209 osób/milion mieszkańców populacji europejskiej. Dane te różnią się zasadniczo w poszczególnych krajach, a nawet regionach. Inna jest również skala zapadalności wśród osób przyjmowanych do różnych oddziałów [137, 162, 163, 178, 174, 194, 218, 219]. Według danych francuskich (*Chanard* i współpracownicy) ONN stwierdzano u prawie 100 osób na milion mieszkańców przyjmowanych do oddziałów internistycznych [41]. Inne badania wskazują na średnią liczbę 137/milion [163]. W rozprawie doktorskiej *Prokop* (Wyniki leczenia ONN w makroregionie Polski południowo-wschodniej w latach 1991-1997, Collegium Medicum UJ, Kraków 2000), dotyczącej populacji makroregionu Polski południowo-wschodniej liczba ta wyniosła w 1998 roku 186,3 na milion mieszkańców. Podawana ogólna zachorowalność szpitalna waha się pomiędzy 4,9 a 15,7%. Wśród wszystkich hospitalizowanych największa zachorowalność notuje się u chorych leczonych w OIT (20%), w szczególności z towarzyszącym wstrząsem septycznym (nawet do 70%) [35, 56, 57, 58, 59, 60, 89, 103, 162, 163, 174, 178, 194, 219, 237].

Ogólna śmiertelność z powodu ONN zmieniała się w poszczególnych dekadach minionego wieku. W przypadku współistniejącej oligurii/anurii, w erze przed wprowadzeniem leczenia nerkozastępczego, wynosiła blisko 100%, w latach 60-tych osiągnęła poziom 54,5%, w 70-tych wzrosła do 71%, by od lat 80-tych i 90-tych utrzymywać się na stałym poziomie 40 – 50% [14, 89, 119, 120, 121, 161, 162]. W cytowanej już pracy *Prokop* śmiertelność ogólna chorych z ONN była zbliżona i wyniosła ponad 39%. Istnieją duże różnice w śmiertelności w obrębie poszczególnych grup chorych z ONN, wahając się pomiędzy 20% w grupie chorych internistycznych, do nawet 90% wśród najciężej chorych, leczonych w OIT [35, 56, 58, 59, 89, 103, 163, 174]. Przyczyną utrzymującej się wysokiej śmiertelności wśród tej grupy pacjentów może być starszy wiek, obciążenie wieloma schorzeniami przewlekłymi oraz bardziej

rozległe urazy u młodszych chorych. Kolejnym czynnikiem jest również złagodzenie kryteriów kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego. Dodatkowo, dzięki wprowadzeniu nowych, inwazyjnych metod leczniczych, chorzy utrzymywani są przy życiu zdecydowanie dłużej, aż do wystąpienia powikłań wielonarządowych, w tym ONN. Ważną rolę odgrywają również przyczyny jatrogenne, związane z bardziej zaawansowanymi technikami zabiegowymi (głównie operacjami kardiochirurgicznymi i zabiegami chirurgii naczyniowej) oraz stosowanie skuteczniejszych, lecz często bardziej toksycznych leków [25, 58, 60, 73, 89, 103, 119, 120, 170, 174, 218, 219]. W tym przypadku, dodatkowo duże znaczenie ma także zjawisko polipragmazji. Wreszcie, pojawiły się całkiem nowe postaci ONN po przeszczepie serca, wątroby, szpiku, czy też komórek macierzystych [14, 73, 89, 170, 174].

### **1.3. Etiologia i patogeneza poszczególnych postaci ONN**

#### **1.3.1. Przednerkowa (czynnościowa) ONN**

Przednerkową ONN można zdefiniować jako nagłe upośledzenie funkcji nerek związane ze zmniejszeniem ich perfuzji i następowym spadkiem filtracji kłębuszkowej (GFR). Stanowi przyczynę około 55-70% wszystkich przypadków ONN. W przypadku szybkiego usunięcia czynników wywołujących jest postacią potencjalnie odwracalną.

Do najczęstszych przyczyn wywołujących tę postać ONN należą:

- a) hipowolemia wtórna do odwodnienia pozakomórkowego, z lub bez spadków ciśnienia systemowego, a wywołaną pozanerkową lub nerkową utratę sodu,
- b) wstrząs, niezależnie od przyczyny,
- c) stany obrzękowe, towarzyszące zespołom nerczycowemu, wątrobowo-nerkowemu, czy zaawansowanej niewydolności krążenia,
- d) toksyczne działanie leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych (NSAID),
- e) toksyczne działanie innych leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), cyklosporyna (CyA) i takrolimus, czy środki znieczulające.

Wszystkie wymienione powyżej stany łączą się ze zmniejszeniem GFR i klirensu. Podstawą tych zaburzeń jest zwiększenie przepływu przez rdzeń nerki, z pominięciem większości kłębuszków. W związku ze zmniejszeniem GFR i przy prawidłowym funkcjonowaniu cewek, w ich części bliższej wchłania się większość moczu pierwotnego, co prowadzi do oligurii, retencji elektrolitów, wody i produktów przemiany

materii. Obserwujemy zachowaną zdolność zagęszczania moczu, zwiększoną jego osmolarność i zmniejszenie wydalania sodu. W przypadku przedłużania się przednerkowej ONN dochodzi początkowo do uszkodzenia tkanki śródmiąższowej, a następnie uszkodzenia lub nawet martwicy cewek nerkowych, z następowym przejściem w nerkową niezapalną ONN [28, 32, 33, 174]. Mając na uwadze całościowy obraz coraz częściej proponuje się wprowadzenie pojęcia nefropatii wazomotorycznej (*vasomotor nephropathy*) właśnie dla określenia obserwowanej patologii [251]. Rokowanie, co do ustąpienia tej postaci ONN jest dobre, pod warunkiem szybkiego usunięcia wywołującej ją przyczyny, wczesnego rozpoznania i właściwej kontroli gospodarki wodno-elektrolitowej [174].

### 1.3.2. Nerkowa ONN

Ta postać stanowi przyczynę około 35-40% wszystkich przypadków ONN. Może być wywołana przez dwie duże grupy czynników:

- a) zapalne, obejmujące kłębuszki nerkowe (ostre, gwałtownie postępujące, przewlekłe KZN), tkankę śródmiąższową (zapalenia bakteryjne lub niebakteryjne), brodawki nerkowe (ostra martwica brodawek) oraz
- b) niezapalne, jako skutek przedłużającej się przednerkowej ONN lub w wyniku zmian hemodynamicznych innych niż wymienione powyżej, a także w wyniku działania substancji toksycznych (egzogennych lub endogennych).

Spośród czynników zapalnych wywołujących ONN ponad 25% stanowią czynniki infekcyjne. Do najczęstszych wymienianych patogenów zaliczymy wirusy (Hantavirus, Coxackie, Echovirus, Ebstein-Barra, zapalenia wątroby typu: A, B, rzadziej C, HIV, CMV, grypy, różyczki), mykoplazmy i riketsje (*Mycoplasma hominis*, *Rickettsia rickettsii*), bakterie (*Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Escherichia coli*, *Legionella* sp., *Leptospira*, *Clostridium*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Yersinia*), grzyby (*Candida* sp., *Histoplasma capsulatum*), pasożyty (*Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium*, *Schistosoma*) [65, 174]. Patomechanizm ich działania jest bardzo różnorodny. Mogą one wywoływać w nerkach zmiany o typie śródmiąższowego zapalenia nerek (głównie: wirus odry, EBV, *Mycoplasma hominis*, riketsje), KZN (praktycznie wszystkie), ONN mioglobinurycznej (Coxackie), zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), DIC (praktycznie wszystkie), może również dojść do bezpośredniego ich uszkodzenia przez endotoksyny.

Chociaż nie zawsze udaje się ustalić, jaki jest dokładny mechanizm powstania niewydolności, to można pokusić się o wyodrębnienie jej charakteru – czy ma ona charakter pierwotnie naczyniowy (niedokrwienie i następowe uszkodzenie cewek), czy pierwotnie cewkowy (uszkodzenie cewek – grupa tubulopatii) [28].

Klasycznym przykładem najczęściej występującej postaci nerkowej niezapalnej ONN jest ostra martwica cewek nerkowych (ATN). Nazwa tej jednostki chorobowej pochodzi od terminu histopatologicznego opisującego zmiany w nerkach znajdowane podczas sekcji zwłok ofiar działań wojennych pod postacią jamistej martwicy kanalików nerkowych. W przypadku tego zespołu mechanizmy wywołujące i ich następstwa są dobrze poznane. Istnieją bowiem dwie duże grupy czynników wywołujących ATN: niedokrwienne i toksyczne [24, 28, 32, 33, 47, 61, 160, 174].

Przykładem niedokrwiennej ATN może być również niewydolność nerek w przebiegu ciężkiej posocznicy (20-25% wszystkich postaci ATN), podczas której dochodzi do wtórnych zmian hemodynamicznych, z następowymi zaburzeniami perfuzji i uwolnieniem wolnych rodników, endotoksyn bakteryjnych (grzybiczych) i czynników biorących udział w powstawaniu kaskady prozapalnej [12, 28, 39, 61, 83, 99, 104, 143, 160, 174, 192]. Stopień redukcji przepływu krwi przez kłębuszki jest proporcjonalny do stopnia uszkodzenia cewek, a najbardziej wrażliwymi na zmiany perfuzji segmentami nefronu są końcowy odcinek cewki proksymalnej i rdzeniowa część grubego ramienia wstępującego pętli Henlego. Te dwa odcinki nefronu mają zdecydowanie najwyższą aktywność metaboliczną i co się z tym wiąże, są najbardziej narażone na niedokrwienie i niedotlenienie. Wykonują one ogromną pracę wchłaniania zwrotnego, głównie chlorku sodu, przy zaledwie granicznym dopływie tlenu [28, 32, 33]. Następowo dochodzi do zmian struktury cytoszkieletu spowodowanych trawieniem białek wiążących aktyne (spektryna i ankyryna) przez kaspazy, aktywowane kalpainą. Skutkiem dezintegracji cytoszkieletu jest przemieszczenie (po uprzedniej proteolizie) ATP-azy sodowo-potasowej z powierzchni błony podstawno-bocznej komórek cewek do ich cytozolu [174, 180, 210, 214, 242, 251]. Powoduje to upośledzenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewce. Martwicy towarzyszy też aktywacja dopełniacza na drodze alternatywnej [255]. Dodatkowo dochodzi do zwiększonego wytwarzania cząstek adhezyjnych. Wykazano, że podanie przeciwciał skierowanych przeciwko molekułom ICAM i P-selektynie chroni struktury nerki przed uszkodzeniem niedokrwienym [185, 203]. Jednocześnie występuje retencja wody i związany z tym obrzęk tkanki śródmiąższowej. Towarzyszy temu przenikanie do wnętrza komórki i uwalnianie z wewnątrznych magazynów jonów

wapniowych i aktywacja fosfolipaz, białek wiążących aktynę i innych proteaz cysteiny [10, 28, 33, 99, 163, 174, 180, 195]. Opisane powyżej zmiany mogą przebiegać innymi torami, również bez udziału wapnia. Nie bez znaczenia dla rozmiarów uszkodzeń jest także wpływ powstającej kwasicy komórkowej i metabolicznej i związanej z nimi glikolizy [33]. Szczególną rolę dla autoregulacji i zmniejszenia przepływu przez kłębuszki przypisuje się syntazie tlenku azotu (NOS) i samemu tlenkowi azotu (NO) i prostacyklinie [46, 174, 213, 251, 267, 268]. W czasie niedokrwienia dochodzi szczególnie wyraźnie do wzrostu produkcji toksycznej indukowalnej NOS (iNOS) w cewkach proksymalnych i tkance śródmiąższowej [174, 187, 236, 248, 267, 268]. Prócz zaburzeń autoregulacji (polegającej na rozszerzeniu tętniczki doprowadzającej) dochodzi nie tylko do utraty tej zdolności ale nawet do skurczu – w odpowiedzi na zmniejszone ciśnienie perfuzyjne. Jest to wynikiem zwiększonego napięcia adrenergicznego i zwiększonej wrażliwości skurczowej na endotelinę. Podanie prostacykliny, bosentanu, L-argininy i nitroprusydku sodu ma przywracać zachwianą równowagę w kierunku pożądanego NOS i NO [2, 5, 49, 79, 83, 148, 174, 203, 257, 267, 268].

Zaburzenie zwrotnego wchłaniania sodu i jego utrata powoduje pobudzenie aparatu przykłębuszkowego i skurcz tętniczek pogłębiający niedokrwienie. Dodatkowo utrata szczelności cewek i przeciek przesączu zwiększają już istniejący obrzęk zrębu. Jest to tzw. „moczenie się nerki do nerki”. Wskutek tego wzrasta ciśnienie wewnątrz torebki, co dodatkowo zmniejsza GFR [28].

Obecnie, coraz więcej uwagi poświęca się obserwowanemu w niektórych formach ONN waleczkomoczu i jego wpływowi na jej patogenezę [29]. Ze zjawiskiem tym mamy do czynienia między innymi w uszkodzeniach nerek związanych z podawaniem niektórych leków (np. acyklowiru), działaniem naturalnych substancji endogennych (kryształki szczawianów, moczanów, mioglobina, hemoglobina), czy w gammapatiach monoklonalnych z obecnością patologicznych białek. Substancje te powodują zaciepowanie światła cewek i wzrost ciśnienia hydrostatycznego, z jednoczesnym spadkiem przesączania, co z kolei może doprowadzać do dyfuzji moczu pierwotnego do tkanki śródmiąższowej, ze skutkami opisanymi powyżej. Dodatkowo dochodzi do zmian czynnościowych w komórkach, utraty rąbka szczoteczkowego, bądź oddzielania się ich całych od błony podstawnej i złuszczenia, a więc apoptozy i rzadziej ich martwicy. Stąd mylącą jest powszechnie używana nazwa ATN, zwłaszcza w odniesieniu do wszystkich form nerkowej ONN. Przeciwno temu przemawia fakt, że ponad połowa ze złuszczonych komórek cewek w moczu jest żywa. Komórki te tworzą czopy ze spolimeryzowanym pod

wpływem dużego stężenia sodu białkiem Tamma-Horsfalla (produkcja w grubym odcinku pętli zstępującej), doprowadzając do poszerzenia kanalików proksymalnych. Wymywanie tego swoistego żelu ze światła cewek jest utrudnione w związku z przemieszczeniem beta-integryny od strony błony podstawnej do ich światła. Ta cząstka adhezyjna powoduje wiązanie rąbków szczoteczkowych i całych złuszczonej komórek i utworzonych z nich wałeczków z zachowanymi komórkami nabłonka i zatykanie kanalików z następowym wzrostem ciśnienia i zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej [84, 154, 174, 185, 210, 214, 251, 267].

Również w przypadku toksycznej ATN (18-20% przypadków) główne znaczenie mają zmiany przepływu i bezpośredni efekt cytotoksyczny tych substancji. Przykładem może być działanie aminoglikozydów, które powodują zahamowanie aktywności fosfolipazy  $A_2$  ze zmniejszeniem produkcji prostacykliny i przesunięcie równowagi w stronę działania endoteliny (efekt naczynioskurczowy). To z kolei powoduje zmiany w przepływie kłębuszkowym [2, 24, 49, 69, 79, 195].

Nieco inny mechanizm ma ATN po przeszczepieniu nerki, który może stanowić również model przedłużającej się przednerkowej ONN. W tym przypadku największe znaczenie ma czas niedokrwienia, ze wszystkimi następstwami po reperfuzji, kiedy to dochodzi do powstania wolnych rodników, reaktywnych form tlenu, peroksynitratów, uwolnienia mediatorów zapalnych, uszkodzenia śródbłonka naczyń (efekt zaburzeń ekspresji integryn, białek ICAM-1) z uwolnieniem TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, MCP-1, ICAM-1, P- i E-selektyny oraz powstania nacieków komórek zapalnych, głównie leukocytów CD4 (+) [30, 49, 148, 154, 163, 174, 180, 185, 242]. W mechanizmie uszkodzeń niedokrwiennych/reperfuzyjnych ważną pozycję przypisuje się również akumulacji adenozyiny i hipoksantyny. Adenozyina, przez aktywację receptorów  $A_1$  powoduje obkurczenie naczyń. Hipoksantyna doprowadza z kolei do powstania wolnych rodników tlenowych, które mają wpływ na uszkodzenia poreperfuzyjne. Prócz oksydazy ksantynowej, w ich powstaniu biorą udział substancje uwalniane z uszkodzonych mitochondriów, czy retikulum endoplazmatycznego aktywowanych leukocytów (za pośrednictwem autooksydacji tiolowej) [12, 33, 83, 130, 180, 193, 255, 267, 268].

We wszystkich przypadkach ONN nerkowej istotną rolę odgrywają również mechanizmy komórkowe i zaburzenia przylegania leukocytów obojętnochłonnych do ściany śródbłonka [30, 158, 180, 231]. Prócz czynników chemotaktycznych (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, MCP-1) i wolnych rodników dochodzi do uwolnienia z wnętrza neutrofilów enzymów proteolitycznych: proteaz, lipaz, elastaz, mieloperoksydaz i innych

uszkodzających tkankę nerkową. Czynniki te wraz z leukotrienami i PAF powodują niekorzystne, nadmierne wzmocnienie reakcji zapalnej i jednocześnie modyfikacje ekspresji białek adhezyjnych: integryn, ICAM, białka CD<sub>2</sub>A czy nefryny [30, 49, 76, 79, 80, 155, 158, 163, 174, 185, 186, 205].

Jeżeli ostry proces zapalny obejmuje wyłącznie tkankę śródmiąższową i cewki, bez zajęcia kłębuszków nerkowych, to mamy do czynienia ze śródmiąższowym zapaleniem nerek. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi tę formę nerkowej ONN są niektóre leki, zakażenia lub procesy autoimmunologiczne. W badaniu mikroskopowym stwierdza się wówczas obrzęk tkanki śródmiąższowej i nacieki komórkowe, głównie limfocytarne (limfocyty T helper – 70%). Pozostałą część nacieku stanowią fibroblasty i komórki plazmatyczne (około 20%) oraz monocyty i makrofagi (pozostałe 10%). Zmiany patologiczne obserwowane w mikroskopie skutkują wzrostem ciśnienia wewnątrzcewkowego i spadkiem GFR. Dodatkowo dochodzą zmiany związane z efektem działania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), angiotensyny II i prostaglandyn (aktywacja aparatu przykłębuszkowego).

Ze względu na podobny mechanizm powstawania i następstwa, niektórzy autorzy wyodrębniają wśród nerkowej ONN dodatkowe grupy: związaną z ostrym KZN, związaną ze schorzeniami o typie zapaleń naczyń oraz współistniejącą z nowotworami. Chociaż ich etiologia może być tak różna, to jednak klinicznie charakteryzują się kilkoma wspólnymi cechami: obecnością białkomoczu pochodzenia kłębuszkowego (albuminuria, białka o dużej masie cząsteczkowej, np. IgG), bądź krwinkomoczu/ krwiomoczu (erytrocyty dysmorficzne, a w przypadku krwiomoczu bez obecności skrzepów) lub możliwością szybkiego postępu niewydolności nerek (od kilku dni do 3 – 4 tygodni), z obrzękami i nadciśnieniem tętniczym.

Innym kryterium podziału może być obraz mikroskopowy, charakteryzujący się występowaniem:

- a) przeciwciał przeciwko błonie podstawnej (zespoły Goodpasture'a i Alporta, niektóre postacie zapaleń naczyń i błoniastego KZN, chłoniaki, amyloidoza, ONN polekowe, po hydralazynie, czy D-penicylaminie),
- b) ziarnistych depozytów (toczeń trzewny, choroba Henoch-Schonlein'a, krioglobulinemia, przypadki ONN związane z nowotworami, sarkoidozą, nefropatią IgA, błoniastym i potransplantacyjnym KZN),

- c) skąpym odkładaniem depozytów (ziarniniak Wegenera, polyarteritis nodosa, choroba Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń, zespół Churg-Strauss, reumatoidalne zapalenie stawów) oraz
- d) postać wtórnych KZN (polekowe, po: penicylaminie, hydralazynie, fenylobutazonie, rifampicynie, ACEI, streptokinazie; powstające w następstwie działania substancji toksycznych: krzemu, metali ciężkich, rozpuszczalników organicznych).

Końcowym etapem wszystkich wymienionych powyżej mechanizmów może być śmierć komórki, która jest regulowana i nadzorowana przez wiele czynników. W tym miejscu należy wspomnieć o apoptozie – zaprogramowanej śmierci komórki. Charakteryzuje się ona początkowym obrzękiem jądra i mitochondriów, a następnie kondensacją chromatyny w obwodowych jego częściach. W procesie tym biorą udział specyficzne endonukleazy [6, 15, 238]. Czynnikiem sprawczym mają być zmiany aktywności kinaz białkowych i wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, które modyfikują działanie specyficznych genów (supresja c-fos, Egr-1). Rozróżnienie apoptozy od zwykłej martwicy może mieć implikacje w badaniach nad zapobieganiem zmianom nieodwracalnym i w tworzeniu nowych metod leczenia ONN oraz przy ocenie rokowania odległego w poszczególnych jej postaciach mikroskopowych [5, 6, 15, 92, 163, 174, 210, 238, 251].

Rokowanie w tej formie ONN zależy od rozległości martwicy. Większość chorych wymaga leczenia dializami. U 30-60% pacjentów dochodzi do częściowego powrotu funkcji nerek, czasem nawet po kilku miesiącach leczenia nerkozastępczego. Do istotnych czynników rokowniczych należą: rozległość martwicy, bezmocz, szczególnie długotrwały i ciężki przebieg choroby podstawowej [174].

### **1.3.3. Pozanerkowa ONN**

Pod tym pojęciem rozumiemy stan, w którym dochodzi do zablokowania/zmniejszenia przepływu moczu w części wewnątrz- lub zewnątrznerkowej. Konsekwencją tego stanu jest wzrost ciśnienia przed przeszkodą, z następowym niszczeniem i zanikiem cewek nerkowych, co po dłuższym czasie prowadzi do powstania wodonercza. Pozanerkowa postać stanowi przyczynę mniej niż 5% wszystkich przypadków ONN [174]. Również i w tej postaci niewydolność może mieć początkowo charakter odwracalny i często nie wymaga leczenia dializacyjnego.



Istnieją dwie duże grupy przyczyn zanerkowej postaci ONN: dotyczące układu moczowego z towarzyszącą przeszkodą w świetle dróg moczowych (kamica, martwica brodawek, skrzepy, grzybniaki) lub ścian układu moczowego (czynnościowe lub anatomiczne) oraz dotyczące innych układów.

Najbardziej użytecznymi w diagnostyce tej formy niewydolności nerek są metody obrazowe. Pozostałe metody diagnostyczne, za wyjątkiem badania ogólnego i bakteriologicznego moczu odgrywają mniejszą rolę.

Końcowym, optymistycznym etapem każdej postaci ONN, niezależnie od przyczyny jest proces regeneracji i odbudowy tkanki nerkowej. Procesy te są związane z aktywacją i modyfikacją swoistych genów (aktywacja c-fos, Egr-1) przez różne czynniki wzrostowe (np.: EGF, HGF, IGF), hormony tarczycowe i wzrostu. Są szczególnie widoczne w okresie do 6 tygodni od chwili wystąpienia ONN, skutkując wykształceniem się z niezróżnicowanych komórek nerkowych pełnowartościowego nabłonka cewkowego, posiadającego brzeżek szczoteczkowy i prawidłową polaryzację [88, 123, 154, 174, 210, 214, 251].

#### **1.4. Obraz patomorfologiczny poszczególnych postaci ONN**

Obraz patomorfologiczny poszczególnych postaci ONN, zwłaszcza jednoznacznie definiowanych jest dość charakterystyczny. U chorych z przednerkową ONN, nerki są powiększone, z gładką powierzchnią, bladoszare. Błada kora wyraźnie odcina się od różowych, relatywnie dobrze ukrwionych piramid. Histologicznie stwierdza się praktycznie niezmienione kłębuszki, czasami z pogrubiałą ścianą naczyń włosowatych. Z reguły widoczny jest obrzęk kanalików. Zrąb tkankowy może być początkowo niezmieniony. W miarę przedłużania się czasu działania czynników wywołujących niedokrwienie, również i on ulega obrzękowi [155, 174]. Wszystkie opisane zmiany szybko ustępują po powrocie perfuzji.

U chorych z nerkową niezapalną ONN, zwaną również przez patologów nefropatią kanalikowo-zrębową (lub śródmiąższową) makroskopowo nerki są również powiększone, z dobrze napiętą torebką. Kora na przekroju, w części zewnętrznej jest blada. Strefa ta od piramid wyraźnie oddzielona jest pasmem przekrwienia. W tym rodzaju niewydolności opisuje się cztery typy zmian:

a) obustronną, często symetryczną martwicę kory i/lub piramid,

- b) zmiany naczyniowe o typie zakrzepicy, charakterze zatorowym lub zapalnym, mogące dotyczyć zarówno naczyń żylnych jak i tętniczych,
- c) toksyczną martwicę nabłonka kanalików,
- d) zmiany o charakterze mieszanym, wtórne do przedłużającego się niedokrwienia i dodatkowego uszkodzenia kanalików (np. w crush syndrom) [155, 174].

W badaniu histologicznym również obserwuje się praktycznie niezmienione kłębuszki. Kanaliki główne zwykle są poszerzone, o spłaszczonym nabłonku, bez rąbka szczoteczkowego. W świetle kanalików (wstawki) można często spotkać wałeczki białkowe a w kanalikach zbiorczych – erycocytarne (hemoglobinowe). Martwica nabłonka pętli i wstawki występuje alternatywnie. Dość charakterystyczny jest obrzęk zrębu, szczególnie nasilony w pobliżu kanalików, z naciekami komórkowymi (głównie limfocytarnymi).

Przeszkody w odpływie moczu są cechą charakterystyczną dla pozanerkowej (obturacyjnej) ONN. Makroskopowo zmiany mają charakter wodonercza (zanik mięszsu z poszerzeniem miedniczek). Jego nasilenie wiąże się ściśle z wysokością i stopniem zwężenia drogi odpływu moczu. Jeżeli mamy do czynienia z przeszkodą znajdującą się wysoko, to zmiany degeneracyjne mięszsu nerki postępują dość szybko. W przypadku zmiany położonej w odcinku dalszym (np. szyja pęcherza) moczowody i miedniczki mają zdolność rozciągania się i gromadzenia sporej objętości moczu, w związku z tym destrukcja mięszsu zachodzi stosunkowo późno. W obrazie mikroskopowym początkowo widoczne są poszerzenia kanalików zbiorczych, a następnie głównych, wraz ze wstawkami. Nabłonek dróg moczowych ulega spłaszczeniu, a następnie zanikowi. Równocześnie stwierdza się zwężenia w tętnicach łukowatych i międzypłatowych, z postępującym szkliwieniem kłębuszków i wtórnym włóknieniem zrębu [155, 174].

### **1.5. Rozpoznawanie i obraz kliniczny poszczególnych postaci ONN**

Spektrum postaci klinicznych ONN obejmuje z jednej strony niemal bezobjawowe wzrosty stężenia kreatyniny, związane z podaniem leków nefrotoksycznych czy niewielkim odwodnieniem, a z drugiej ciężkie, powikłane złożonymi zaburzeniami metabolicznymi zespoły chorobowe, wtórne do urazu wielonarządowego, zespołu oparzeniowego czy posocznicy.

### **1.5.1. Wywiad i badanie fizykalne**

W wielu przypadkach dane anamnestyczne i dokładne badanie fizykalne mogą być pomocne w rozpoznaniu ONN i wstępnej diagnostyce różnicowej. Poniżej podano najbardziej charakterystyczne dla poszczególnych postaci ONN elementy wywiadu:

1. Chorzy z niewydolnością przednerkową zgłaszają pragnienie, suchość śluzówek, ubytek masy ciała po wymiotach, bieguncie, zlewnych potach, bądź krwotok, spadek objętości oddawanego moczu, a w badaniu fizykalnym obecność niskich wartości CTK, zapadniętych żył szyjnych, obniżonego napięcia skóry, suchych śluzówek, tachykardii lub ewidentnych objawów wstrząsu.
2. Pacjenci podejrzewani o niewydolność nerkową podają w wywiadzie przedłużające się niedociśnienie tętnicze lub wstrząs, objawy przewlekłej niewydolności serca, choroby nowotworowej, przebyty ciężki zabieg chirurgiczny lub uraz, stosowanie leków i substancji nefrotoksycznych. Objawami towarzyszącymi mogą być: gorączka, ból w okolicy lędźwiowej, obrzęki oraz wykwity skórne.
3. Chorzy z niewydolnością pozanerkową zgłaszają w wywiadzie kamicę układu moczowego, narastające trudności w oddawaniu moczu lub/i objawy dysuryczne, ból w podbrzuszu, kolkę nerkową. Najczęściej w badaniu fizykalnym można stwierdzić wypełniony pęcherz moczowy.

Elementy anamnezy są często niedoceniane ale mogą pozwolić na postawienie diagnozy jeszcze przed wykonaniem badań dodatkowych. Szybkość działania diagnostycznego i leczniczego (np.: odpowiednie nawodnienie, odstawienie leków nefrotoksycznych, czy usunięcie odwracalnych przyczyn obturacji dróg moczowych) może zadecydować o sukcesie naszego postępowania i braku konieczności włączenia leczenia nerkozastępczego oraz może zdecydowanie skrócić okres zdrowienia [174].

### **1.5.2. Badania dodatkowe w rozpoznawaniu ONN**

Do podstawowych badań biochemicznych zalicza się oznaczanie stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, które są podstawowymi badaniami o charakterze przesiewowym, umożliwiającymi rozpoznanie ONN. Rzadko w diagnostyce rozpatruje się stosunek stężeń obu substancji w surowicy, który w przypadku przednerkowej ONN jest większy niż 20:1, a w niektórych przypadkach sięga nawet 60:1 (norma do 10:1).

Ograniczenia oznaczania stężeń mocznika i kreatyniny zostały już omówione w części dotyczącej definicji i podziału ONN [138].

Wnioskowanie o typie niewydolności, czy jest ona ostra czy przewlekła na podstawie jednego tylko wyniku badań ma charakter wyłącznie spekulacyjny [40, 138, 174].

Stężenia wapnia i fosforanów często pomagają w rozróżnieniu ostrej od przewlekłej niewydolności. Utrzymywanie się wysokiej fosfatemii, przy jednocześnie niskich stężeniach wapnia może świadczyć o przewlekłej niewydolności nerek. Ważnym elementem diagnostyki różnicowej jest wykonanie oznaczenia morfologii krwi. Niskie wartości hematokrytu i hemoglobiny, często towarzyszące zaburzeniom gospodarki żelazem bardziej przemawiają za niewydolnością przewlekłą.

W różnicowaniu nerkowych postaci ONN pomocne też bywają badania serologiczne i immunologiczne. W badaniach tych można stwierdzić podwyższenie stężenia białka CRP, obniżenie stężeń składowych dopełniacza, podwyższone miana specyficznych przeciwciał (odczyn ASO, lateksowy, Waaler-Rose, ANA, ANCA, anty-GBM i inne) [135, 216]. W zdecydowanej większości przypadków oznaczanie wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) metodami bezpośrednimi lub pośrednimi wykonuje się w celu oceny dynamiki postępu niewydolności nerek i w badaniach naukowych – przy rozpoznawaniu ONN mają one mniejsze znaczenie.

Klirens endogennej kreatyniny jest badaniem, dzięki któremu można również śledzić dynamikę procesu niewydolności (szybkość spadku – gwałtownie postępujące KZN, poprawa przy zdrowieniu, utrzymywanie się niskich wartości przy przejściu w proces przewlekły). Niedoskonałości jego oznaczania (niezależnie od metody) są powszechnie znane, chociaż pewną zmianą stosunku do wartości wykorzystania GFR są propozycje nowych klasyfikacji ciężkości przebiegu ONN, np. skala RIFLE. Klirensy innych substancji (wolna woda, inulina, hipuran) oznaczane są tylko dla celów naukowych [138]. Obecnie również w tym celu coraz częściej korzysta się z oznaczania stężeń innych substancji, które mogą stać się wczesnymi markerami ONN. Zaliczyć do nich można białko średniocząsteczkowe – cystatynę C, której oznaczanie nie niesie ze sobą niedoskonałości związanych z oznaczaniem klirensu kreatyniny (praktycznie w każdej sytuacji istnieje zależność liniowa pomiędzy jej stężeniem a stopniem upośledzenia funkcji nerek). Wzrost jej stężenia wyprzedza retencję mocznika i kreatyniny średnio o 1-2 dni. Do innych substancji, których stężenie w tym samym celu możemy oznaczać zaliczymy IL-18, enzymy kanalikowe takie jak N-acetylo-beta-glikozaminidaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, transferazy glutationu i fosfataza alkaliczna oraz nowsze

białka, jak KIM-1 (*kidney injury molecule 1*), mGAL, Cyr61 i inne [84, 51, 115, 174, 202, 210, 251, 271].

Ważnymi badaniami różnicującymi są również oznaczenia stężenia sodu w moczu (stężenie poniżej 10 mmol/l wskazuje raczej na przednerkową, a powyżej 20 na nerkową ONN) i frakcyjne jego wydalanie (iloraz iloczynu stężenia sodu w moczu i kreatynemii przez iloczyn stężenia sodu w surowicy i stężenia kreatyniny w moczu). Wyrażony w procentach, w przypadku przednerkowej ONN wynosi zwykle poniżej, a w nerkowej – powyżej 1 [40, 138, 154]. Swistość diagnostyczna tego badania wynosi aż 80%. Bezsprzecznie udowodniono, że w sytuacji, w której funkcja kanalików nerkowych jest zachowana (niewydolność przednerkowa), skurcz naczyń nerki związany jest ze zwiększonym procesem wchłaniania zwrotnego sodu a jego wchłonięta frakcja przekracza 99%. Wyjątkiem od tej reguły jest stosowanie w początkowym okresie leczenia ONN przednerkowej leków moczopędnych lub współwystępowanie glikozurii (frakcyjne wydalanie sodu zdecydowanie wzrasta powyżej 1). Na drugim krańcu znajdują się niektóre postaci ONN nerkowej, w przypadku których wydalanie frakcyjne sodu wynosi poniżej 1. Do nich zalicza się niektóre przypadki ONN wywołanej środkami kontrastującymi stosowanymi w radiologii i towarzyszące mioglobulinurii [40, 138, 154, 174].

Wiele potrzebnych informacji może wnieść badanie ogólne moczu. Krwimocz może świadczyć o urazie, kamicy, nowotworach lecz może być efektem zapalenia (albo może towarzyszyć chorobom układowym). Barwa popłuczyn mięsnych może wskazywać na rhabdomyolizę, mocz brunatny (urobilinogen) jest charakterystyczny dla zwiększenia bilirubinemii (niezależnie od przyczyny). Mocz zagęszczony, o wysokiej osmolarności i ciężarze właściwym jest typowy dla przednerkowej ONN. Te dwa ostatnie badania mogą być dopełnieniem pomiaru frakcyjnego wydalania sodu i zwiększać swistość diagnostyczną do blisko 90%. Obecność nieprawidłowego osadu może wskazywać na patologię dotyczącą tkanki nerkowej (nerkowa zapalna ONN). Trzeba mieć na uwadze, że w przypadku ONN przednerkowej i pozanerkowej, zwłaszcza przedłużającej się, wynik badania osadu moczu może być również nieprawidłowy. W niewydolności przednerkowej (czynnościowej), szczególnie na początku, osad jest bezkomórkowy, zawiera często wałeczki hialinowe (białko Tamm-Horsfalla). W nerkowej zapalnej ONN często stwierdza się leukocyturię, erytrocyturię i wałeczkomocz. Dostyc specyficznym dla śródmiąższowego zapalenia nerek, szczególnie polekowego (alergicznego) i współtowarzyszącej ONN jest stwierdzenie eozynofilurii. Wałeczki

komórkowe i ziarniste (pigmentowe) są charakterystyczne dla ATN, a leukocytarne dla KZN. Ważna jest także wielkość białkomoczu dobowego – w zapaleniach śródmiąższowych nie przekracza zwykle 1,5 g, w KZN przekracza często 3,5 g (najczęściej z krwimoczem, wałeczkami czerwokrwinkowymi, lipidurią). Duży białkomocz, przy jednocześnie zaburzonym nieprawidłowym proteinogramie może wskazywać na ONN w przebiegu gammapatii monoklonalnej. Krystalurię, szczególnie moczanową możemy spotkać w ONN przednerkowej związanej z nefropatią moczanową (leczenie cytostatykami nowotworów litych i białaczek, zespół rozpadu guza, leki przeciwwirusowe). Kryształy szczawianowe mogą być obecne w osadzie w zatruciach glikolem etylenowym. Jałowy ropomocz sugeruje nefropatię analgetyczną lub gruźlicę układu moczowego.

Ultrasonografia (USG) jest w diagnostyce ONN najpowszechniej używanym badaniem obrazowym. Jego dostępność, powtarzalność i praktycznie brak wpływu na organizm badanego decydują o jego pierwszorzędnej roli w nefrologii. Ocenie podlegają takie elementy jak: wymiary nerki, grubość kory, granica korowo-rdzeniowa, obraz układu kielichowo-miedniczkowego, objętość zalegającego moczu w pęcherzu po mikcji. Dodatkowo w badaniu metodą Dopplera można ocenić wielkość przepływu krwi przez nerki oraz wielkość oporu naczyniowego. Często wynik tego badania decyduje o wyborze rodzaju leczenia, szczególnie w przypadku pozanerkowej (obturacyjnej) ONN, czy związanej z przeszczepem nerki [189].

W przypadku pozanerkowej niewydolności nerek i niejednoznacznego charakteru obrazu USG, w radiologicznym badaniu przeglądowym jamy brzusznej można uwidoczniać uwapniane konkrementy (cieniujące). W przypadku ONN niezwykle rzadko koniecznym bywa wykonanie cystoskopii, cewnikowania moczowodów i pielografii wstępującej [189]. Rola tomografii komputerowej, magnetycznego rezonansu jądrowego, czy też badań izotopowych jest w tym przypadku również drugoplanowa [174, 189].

Biopsja nerki jest badaniem inwazyjnym, niosącym ze sobą pewne ryzyko powikłań. Jednak, w przypadkach, w których przyczyna ONN jest nieznana, przebieg nietypowy a czas zdrowienia wydłuża się niepokojąco badanie to staje się jednym z pierwszoplanowych. Wykonanie biopsji nerki u chorych z ONN jest wskazane w sytuacji utrzymującego się białkomoczu, hematurii, znacznego i opornego nadciśnienia tętniczego, przedłużającego się skąpomoczu lub bezmoczu powyżej 18-21 doby (po wykluczeniu innych przyczyn) lub podejrzenia o toczący się proces układowy.

Prócz zwykłej oceny preparatów często stosuje się metody immunohistochemiczne, które poszerzają możliwości diagnostyczne [84, 154, 174].

## **1.6. Przegląd niektórych jednostek chorobowych i zespołów przebiegających z ONN**

Współczesne piśmiennictwo zwraca szczególną uwagę na sytuacje kliniczne stowarzyszone z ONN, które nadal obarczone są wysoką śmiertelnością. Należą do nich ONN w zespole niewydolności wielonarządowej, toksyczna ONN, związana z KZN, chorobami z grupy zapaleń naczyń, współistniejąca z nowotworami, związana z zabiegami, pourazowa, występująca w przebiegu rabdomiolizy i w ciąży.

### **1.6.1. ONN w zespole niewydolności wielonarządowej**

Zespół niewydolności wielonarządowej (MOF) definiowany jest jako trwające przynajmniej dobę (lub przez innych autorów 48 godzin) ostre uszkodzenie, co najmniej dwóch różnych układów doprowadzające do ich niewydolności, z następowym uruchomieniem mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) [26, 198, 221]. Wzrost liczby najciężej chorych z ONN, dodatkowo obciążonych schorzeniami o charakterze przewlekłym lub chorych wymagających leczenia w OIT, gdyż wystąpiły u nich objawy niewydolności oddechowej, ostrych zaburzeń neurologicznych oraz z posocznicą wiąże się ze zdecydowanym zwiększeniem śmiertelności [26, 34, 35, 37, 45, 56, 58, 73, 77, 145, 174, 198, 221].

Wnikliwa analiza przebiegu ONN pozwoliła na wyodrębnienie siedmiu niezależnych zmiennych mających wpływ na śmiertelność chorych z ONN, do których zaliczono: zaawansowany wiek, istnienie przed zachorowaniem chorób przewlekłych (w tym nowotworowych – głównie hematologicznych), hospitalizację przed przyjęciem do OIT, długi czas hospitalizacji od chwili przyjęcia do wystąpienia ONN, obecność: objawów sepsy (rozpoznanie według opracowanych kryteriów), skąpomoczu lub bezmoczu, obecność w chwili wystąpienia ONN uszkodzeń narządowych (niewydolności) w trzech lub więcej układach [26, 35, 37, 45, 58, 59, 60, 77, 101, 174, 192, 198].

Do powszechnie akceptowanych niezależnych czynników rokowniczych zaliczono ilość i stopień uszkodzenia/niewydolności układów (śmiertelność w przypadku niewydolności dwuukładowej wzrasta z 33% do 100% w przypadku pięcioukładowej), niewydolność układu sercowo-naczyniowego (przed i po wystąpieniu ONN), niewydolność oddechową (tylko przed ONN), konieczność użycia wentylacji mechanicznej lub/i włączenia do

leczenia amin presyjnych oraz ostre zaburzenia ze strony centralnego systemu nerwowego [35, 37, 45, 58, 77, 101, 145, 174, 198, 221]. Zdobyte doświadczenia pozwoliły na tworzenie skal obiektywnej oceny stanu chorych, które umożliwiły ocenę stopnia uszkodzeń narządowych (układowych) i rokowania chorych nie tylko z ONN, lecz także z innymi postaciami ostrej niewydolności narządowej [64, 77, 145]. Do aktualnie stosowanych skal możemy zaliczyć wymienione poniżej:

- APACHE – *The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*,
  - ATN-ISI – *The Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index*,
  - MPM – *The Mortality Prediction Model*,
  - OSF – *The Organ System Failure*,
  - SAPS – *The Simplified Prognostic Score*,
- oraz, ostatnio wprowadzoną
- RIFLE – *Risk, injury, failure, loss of function, end-stage*.

Leczenie ONN u chorych z MOF nie jest specyficzne. Główną zasadą, jeżeli jest to oczywiście możliwe jest usuwanie czynników wywołujących powstanie błędnego koła niewydolności. Pewne znaczenie może mieć tutaj dosyć wczesne włączenie leczenia nerkozastępczego [101]. Rola metod eksperymentalnych (nefroprotekcja, czynniki wzrostu i różnicowania się, ANP i innych opisanych poniżej) nie jest jednoznaczna i wymaga dalszych badań [76, 77, 84, 174].

### **1.6.2. Toksyczna (polekowa) ONN**

Jest częstą formą ostrej niewydolności, stwierdzaną u 15-20% hospitalizowanych z tego powodu pacjentów. W chwili obecnej udowodnioną nefrotoksyczność posiada ponad 300 specyfików. Antybiotyki, a w szczególności aminoglikozydy są odpowiedzialne za ponad 34% jej przypadków. Kolejne miejsca zajmują NSAID – 16%, radiologiczne środki kontrastowe – 13% [129, 134, 174, 201, 228, 249]. Toksyczność, którą najogólniej możemy podzielić bezpośrednią i pośrednią może być związana z budową chemiczną leku i jego metabolitów, jego stężeniem we krwi, stopniem związania z białkami osocza, wynikać z wielkości przepływu krwi i GFR, być uzależniona od stopnia zagęszczania i zakwaszania moczu oraz miejsca kumulacji. Dodatkowo może wynikać z podawania równocześnie kilku leków nefrotoksycznych, czy wreszcie wynikać z nieodpowiedniego ich dawkowania przy istniejącej pierwotnie niewydolności nerek [2, 12, 23, 24, 47, 174, 270].



Ze względu na duży przepływ nerkowy krwi, nasilony metabolizm komórkowy i szczególną wrażliwość, cewki nerkowe stanowią najbardziej narażoną na uszkodzenia strukturę nerki [12, 23, 24, 47, 129, 154].

Stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych i radiologicznych środków kontrastowych jest związane z dużym ryzykiem uszkodzenia nerek i następowej ONN. Stosunkowo często ONN obserwuje się również po NSAID i ACEI.

Nefrotoksyczność aminoglikozydów jest zależna od dawki i czasu leczenia. Czynniki predysponującymi do wystąpienia ONN, która zwykle występuje po 7-10 dniach ich stosowania i która może przebiegać z wielomoczem są: podeszły wiek, odwodnienie, choroby wątroby, pierwotne upośledzenie funkcji nerek, równoczesne podawanie niektórych leków [127, 134, 154]. W badaniu histologicznym (mikroskop elektronowy) widoczna jest postępująca utrata rąbka szczoteczkowego, powiększenie lizosomów, tworzenie ciałek lipidowych i obrzęk mitochondriów. Początkowo zmiany te są całkowicie odwracalne, jednak przy dalszym stosowaniu wymienionych leków dochodzi do uszkodzenia organelli, uwolnienia enzymów i śmierci komórki [24, 47, 127, 154]. Rokowanie w tej formie jest dobre – powrót funkcji nerek obserwuje się po 2-3 dniach od odstawienia leku, jednak całkowite zdrowienie może potrwać nawet do 3-4 tygodni [24, 47, 127, 134, 154, 158].

ONN po środkach kontrastowych, najczęściej przebiegająca ze skąpomoczem, jest obecnie spotykana zdecydowanie rzadziej [13, 174, 190, 207, 211, 228, 246]. Według najnowszych doniesień praktycznie nie występuje u osób zdrowych, u których nie stwierdza się istniejących czynników ryzyka, do których możemy zaliczyć m. innymi wyjściowe upośledzenie funkcji nerek, obecność cukrzycy, zaawansowany wiek, przebyty zawał serca i stwierdzenie wad zastawkowych [2, 23, 24, 47, 174, 228, 270]. Uszkodzający mechanizm działania środków kontrastowych, poprzez wzrost wytwarzania endoteliny-1 i zmniejszenie wytwarzania NO polega na indukcji długotrwałego obkurczenia naczyń nerkowych i bezpośrednim niszczącym ich działaniu na nabłonek cewek [12, 13, 47, 190, 228, 246, 270]. Powolny wzrost stężeń mocznika i kreatyniny obserwuje się zwykle powyżej 24 godzin od rozpoczęcia ich podawania, ze szczytem w 4-5 dobie. Niewydolność może utrzymywać się nawet powyżej 6 tygodni. Rokowanie w tej formie jest z reguły dobre, jednak w części przypadków (nawet do 10% wszystkich przypadków), najczęściej u chorych, u których występuje kilka czynników ryzyka, może mieć ona charakter nieodwracalny. W profilaktyce i leczeniu stosuje się odpowiednie nawodnienie, preferowane użycie środków kontrastowych

niskoosmotycznych i niejonowych, podawanie preparatów ACC. Wątpliwą skuteczność wiąże się z podawaniem preparatów aminofiliny, pentoksyfiliny, czy  $Ca^{2+}$ -blokerów [2, 8, 13, 24, 47, 71, 82, 174, 190, 228, 229, 266].

Ostre polekowe śródmiąższowe zapalenie nerek, ze współistniejącą ich ostrą niewydolnością, stanowi rzadką i odrębną pod względem patomechanizmu oraz przebiegu klinicznego grupę uszkodzeń polekowych. Działanie takie posiadają penicyliny i jej pochodne, sulfonamidy, rifampicyna, fenindion (obecnie wszystkie rzadziej używane), NSAID, cymetydyna, omeprazol i chinolony. Reakcje nefrotoksyczne związane z ich podawaniem nie zależą od dawki leków i mają podobny obraz kliniczny. Po różnym czasie stosowania wymienionych leków (od kilku dni do nawet 3 tygodni) dochodzi do powstania wysypki, objawów rzekomogrypowych, czasem powiększenia węzłów chłonnych. Występuje znaczny białkomocz, krwinkomocz lub krwimocz. W około 50% przypadków występuje eozynofilia i eozynofilia. Ta postać ONN przebiega często z zachowaną diurezą. Często współistnieje kwasica ze zwiększoną luką anionową. W części przypadków (10-12%) ONN może mieć charakter nieodwracalny. Leczeniem z wyboru jest odstawienie podejrzanego leku. W najcięższych przypadkach próbuje się stosować steroidy [47].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są najczęściej stosowanymi lekami na świecie, nie więc dziwnego, że ONN związana z ich podawaniem jest również stosunkowo częsta. Mechanizm działania nefrotoksycznego NSAID polega głównie na zaburzaniu mechanizmów regulujących przepływ nerkowy. Zmiany o charakterze nacieków śródmiąższowych, które są przejawem nadwrażliwości osobniczej i ATN występują rzadziej. Stosowanie tych leków jest szczególnie ryzykowne u chorych z upośledzoną funkcją nerek, niewydolnych krążeniowo, ze schorzeniami wątroby i towarzyszącym wodobrzuszem oraz odwodnionych i może doprowadzić do ONN. Często obserwowany jest znaczny białkomocz. Krwimocz i leukocyturia występują rzadko [24, 47, 201].

Polekowy zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) stanowi bardzo rzadki przypadek nefrotoksycznego działania leków. Zespół ten występuje głównie po podaniu chemioterapeutyków, takich jak mitomycyna, doksorubicyna, bleomycyna, daunorubicyna, cytarabina, znacznie rzadziej po cyklosporynie (pojedyncze przypadki) [23, 24, 47]. Może wystąpić po 4-8 tygodniach od podania ostatniej dawki, lecz opisywane są przypadki jego wystąpienia nawet po 9 miesiącach, a w przypadku CyA nawet po 40 miesiącach. Pierwsze objawy, które mają charakter rzekomogrypowych związane są najczęściej z anemizacją. Nagle pojawiająca się ONN najczęściej przebiega

ze skąpomoczem. Ponad 2/3 chorych wymaga rozpoczęcia leczenia dializacyjnego. Śmiertelność w tej niezwyklej formie HUS jest wysoka i sięga nawet 70%. Leczenie polega na odstawieniu leku, rozpoczęciu leczenia plazmaferezami (często naprzemiennie z hemodializami). Brak jest dostatecznych dowodów na skuteczność podawania: steroidów, leków przeciw płytkowych i przeciwzkrzepowych. W fazie badań klinicznych znajdują się próby podawania prostacykliny i dużych dawek witaminy E. Niestety, pomimo szybkiego włączenia leczenia niewydolność nerek ma najczęściej charakter nieodwracalny [23, 24, 47, 174].

Leki, takie jak hydralazyna, d-penicylamina mogą wywołać ONN w mechanizmie autoimmunologicznym. W ponad 30 przypadkach, po podaniu tych leków obserwowano wystąpienie gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, połączonego z ostrą niewydolnością oddechową i obecnością przeciwciał anti-GBM (tzw. polekowy zespół *Goodpasture'a*). Rokowanie w tych przypadkach jest poważne. Leczeniem z wyboru, po odstawieniu leków jest kombinacja immunosupresji (ze steroidami), w połączeniu z plazmaferezami i leczeniem nerkozastępczym [47].

### **1.6.3. ONN związana z KZN, chorobami z grupy zapaleń naczyń i współistniejąca z nowotworami**

ONN związana z KZN jest stosunkowo rzadkim zespołem chorobowym. Charakteryzuje się różnorodnością przebiegu klinicznego, gdyż u podłoża ONN leży wiele czynników wywołujących. Często manifestuje się jako zespół nefrytyczny, który prowadzi zazwyczaj w ciągu kilku dni a wyjątkowo 4-6 tygodni do wystąpienia nerkowej ONN [154]. Pozapalne, ostre, rozlane KZN jest najczęstszą jej formą wiążącą się z uruchomieniem mechanizmów autoimmunologicznych, powstaniem kompleksów antygen-przeciwciało, bądź w samych kłębuszkach nerkowych (mechanizm pierwotny), albo przez wychwyt już krążących (wtórny). Główną rolę w leczeniu i zapobieganiu ONN w tym typie KZN przypisuje się profilaktyce i skutecznej antybiotykoterapii (penicylina i pochodne jako leczenie z wyboru), co jednak nie zapobiega następowemu uszkodzeniu, a po latach wystąpieniu schyłkowej niewydolności nerek [154, 174].

Zespół *Goodpasture'a* najczęściej charakteryzuje się występowaniem gwałtownie postępującego KZN (RPGN), połączonego z krwawieniem do pęcherzyków płucnych, objawami układowymi, związanymi z wtórnym zapaleniem naczyń [135, 216]. W badaniach immunologicznych stwierdza się często obecność przeciwciał anti-GBM i rzadziej ANCA. Leczeniem z wyboru jest zastosowanie plazmaferez, połączonych z

leczeniem immunosupresyjnym (steroidy i cyklofosfamid) [232]. Rokowanie, co do powrotu prawidłowej funkcji nerek jest dobre. Główną przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa związana z ciężkim krwotokiem do pęcherzyków płucnych [135, 174].

W przypadku tocznia trzewnego ONN związana jest najczęściej z typem III i IV KZN (według WHO), rzadziej współistnieje z nasilonymi zmianami cewkowo-śródmiąższowymi. W badaniach serologicznych/immunologicznych stwierdza się obniżenie stężenia składowej C3 komplementu, które jest czulszym niż obecność przeciwciał anti-DNA (grupa ANA) markerem choroby. Do stanów klinicznych, których wystąpienie niekorzystnie wpływa na rokowanie zalicza się obecność krwawienia do pęcherzyków płucnych, wodobrzusza, wysiękowego zapalenia opłucnej i zaburzeń w funkcjonowaniu centralnego systemu nerwowego. W leczeniu stosuje się różne kombinacje immunosupresji, a w najcięższych i opornych na leczenie przypadkach plazmaferezy [232]. Rokowanie jest poważne. Często ONN ma charakter nieodwracalny i wiąże się z koniecznością rozpoczęcia przewlekłego leczenia nerkozastępczego, a niewydolność krążenia i nagłe zgony sercowe są najczęstszą przyczyną śmierci [154].

Ziarniniakowatość Wegenera, należąca do grupy *microvasculitis*, charakteryzuje się narządowym/układowym występowaniem nieserowaciejących ziarniniaków. Typowo występują nawrotowe krwawienia z nosa, często z cuchnącą wydzieliną, nawracające infekcje płucne (często z niewydolnością oddechową), krwotoki do pęcherzyków płucnych i niewydolność nerek, często z obrazem histologicznym o typie FSGS (FSSGN), z obecnością depozytów i pozanaczyniowym włóknieniem. W badaniach serologicznych stwierdza się obecność przeciwciał ANCA, czasem przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie (anty-MPO) [154, 216]. W leczeniu stosuje się różne schematy leczenia immunosupresyjnego, a w najcięższych postaciach (głównie z ostrą niewydolnością nerek) cykle plazmaferez [135, 174, 232].

W tej grupie można wymienić również ONN w przebiegu HUS. Możemy rozróżnić następujące postacie zespołu hemolityczno-mocznicowego: zakaźne (wywołane przez bakterie *E. coli*, typ 0157:H7, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Pseudomonas*, wirusy wywołujące różyczkę, grypę, a także *Coxsackie*, *ECHO*, *Ebstein-Barr*, *HIV*), genetyczne (HUS występujący rodzinnie) oraz w przebiegu schorzeń hematologicznych i polekowy.

W obrazie klinicznym dominuje anemia hemolityczna z obecnością schistocytów, małopłytkowość i niewydolność nerek, a na skutek uszkodzenia śródbłonna

naczyniowego i DIC, niewydolność wielonarządowa. Objawy początkowe nie są charakterystyczne. Po kilku dniach pojawia się znaczny białkomocz, krwinkomocz lub krwimocz. Kolejnym etapem jest pojawienie się oligoanurii. Jednak najczęstszą przyczyną zgonu są krwawienia narządowe, powikłania ciężkiego i opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego lub/i niewydolność wielonarządowa. Leczenie tej postaci jest analogiczne do terapii HUS polekowego a rokowanie znacznie lepsze [154, 174].

Gammopatie monoklonalne mogą być również przyczyną ONN, która jest związana z precypitacją i powstawaniem wałeczków zbudowanych z lekkich łańcuchów, białka Tamm-Horsfall'a, albumin i immunoglobulin czopujących światło cewek, czego efektem może być ATN z okołocewkowym odczynem zapalnym. Czynniki predysponującymi jest odwodnienie, wysoki poziom wapnia w surowicy, dodatkowe podanie radiologicznych środków cieniujących, stosowanie innych leków nefrotoksycznych. W przypadku makroglobulinemii Waldenstroma i niektórych postaci białaczek w grę wchodzi bezpośrednie nacieczenie tkanki nerkowej. W leczeniu należy uwzględnić zabiegi plazmaferezy i odpowiednie schematy chemioterapii [171, 174, 234].

ONN stosunkowo często towarzyszy procesom nowotworowym, stanowiąc konsekwencję zaburzeń metabolicznych, hemodynamicznych, lub mechanicznych, bądź związanych z ekspansją nowotworu, toksycznym działaniem chemioterapeutyków, czy zespołem rozpadu guza. Rokowanie w tej postaci ONN zależy od możliwości radykalnego leczenia, które samo może prowadzić do wystąpienia niewydolności nerek.

#### **1.6.4. ONN związana z zabiegami**

Postać tą charakteryzuje złe rokowanie i wysoka śmiertelność, sięgająca nawet 70%, większa, charakterystyczna jest tylko dla ONN związanej z urazem i MOF [16, 45, 55, 56, 57, 81, 139, 146, 178, 274]. Znaczącą rolę w jej zapobieganiu przypisuje się prawidłowej kwalifikacji do planowych zabiegów, a w przypadku zabiegów wykonywanych w trybie nagłym, w zapobieganiu ONN należy uwzględnić wiek chorych, ich stan określony na podstawie skali APACHE II, upośledzenie funkcji nerek w wywiadzie lub w badaniach przedzabiegowych oraz obecność niewydolności krążenia, cukrzycy oraz choroby lub niewydolności wątroby [84, 139, 206, 254, 274]. Najbardziej zagrożonymi tą postacią ONN są pacjenci poddawani zabiegom kardiochirurgicznym, rekonstrukcyjnym aorty i dotyczącym trzustki [55, 81, 139, 146, 174, 177, 154, 274]. Główny patomechanizm ONN związanej z zabiegami polega na zmniejszeniu perfuzji

nerek wynikającej ze względnego lub bezwzględnego zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej [90, 254, 274].

### **1.6.5. Pourazowa ONN**

Jest ona szczególną formą niewydolności charakteryzującą się mnogością czynników wywołujących i różnicą przebiegu poszczególnych jej postaci, wśród których spotykamy zarówno przednerkowe, nerkowe jak i pozanerkowe, z często towarzyszącą anurią [174, 248, 263]. Najczęściej współtowarzyszy ona wstrząsowi, sepsie, niedotlenieniu, działaniu toksyn oraz zamknięciu światła dróg moczowych, którym to stanom towarzyszą zaburzenia neurohormonalne związane ze stresem. W obrazie klinicznym najczęściej obserwujemy anurię. Rokowanie zależy od wielkości urazu. W przypadku wystąpienia MOF jest skrajnie złe [248]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zliczamy również starszy wiek chorych, obecność wcześniejszych chorób o charakterze przewlekłym, niedożywienie, obecność wstrząsu, wystąpienie krwaka otrzewnej, rabdomioliza, niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej, punktacja w skali Glasgow poniżej 10 [45, 57, 248, 263].

### **1.6.6. ONN w przebiegu rabdomiolizy**

Rabdomioliza to stosunkowo rzadki zespół chorobowy wywołwany przez bardzo różnorodne czynniki, takie jak uraz i niedokrwienie, nadmierny wysiłek fizyczny, długotrwałe utrzymywanie przymusowej pozycji, spożycie alkoholu, przyjmowanie środków odurzających i niektórych leków, zatrucie CO, zaburzenia elektrolitowe, a charakteryzujący się uszkodzeniem mięśni szkieletowych z następowym wzrostem poziomu mioglobiny w osoczu i mioglobinurią [1, 38, 67, 94, 95, 122, 147, 151, 174, 209, 252, 273].

Rozpoznanie rabdomiolizy opiera się na podstawie: objawów klinicznych (objawy mięśniowe), zmian w badaniu moczu i badaniach laboratoryjnych. Stosunkowo częstym powikłaniem tego groźnego schorzenia jest ONN (w 30 – 80% przypadków), za wystąpienie której mogą odpowiadać takie czynniki jak aktywacja objętościowo zależnych czynników naczynioskurczowych, ostre i przewlekłe zaburzenia elektrolitowe czy równowagi kwasowo-zasadowej, bezpośrednie i pośrednie nefrotoksyczne działanie mioglobiny oraz mikrozakrzepy śródkłębuszkowe [1, 38, 95, 147, 149, 151, 174, 252].

Cechą charakterystyczną tej postaci ONN jest nieproporcjonalnie wysoki wzrost stężenia kreatyniny w stosunku do mocznika – BUN: kreatynina [mg/dl]  $\leq 10$ .

Badanie moczu wykazuje jego ciemne zabarwienie (barwa popłuczyn mięsnych), w osadzie spotyka się wałeczki ziarniste i nabłonki. Brak jest znamiennej erytrocyturii, przy jednocześnie dodatnim teście na obecność krwi. Występuje mioglobinuria.

Leczenie objawowe może zapobiegać wystąpieniu ONN. Nawodnienie, podawanie mannitolu, furosemidu i 8,4% roztworu wodorowęglanu sodowego oraz alkalizacja w celu uzyskania pH moczu powyżej 7,0 może przynieść bardzo dobre rezultaty [223]. Przy braku powodzenia leczenia zachowawczego konieczne jest rozpoczęcie dializoterapii. Mimo zastosowania powyższych zaleceń przebieg kliniczny i rokowanie są niepewne [1, 38, 94, 95, 147, 174].

Na podstawie własnych obserwacji (Sułowicz, Walatek, Sydor i współpracownicy, 2002) nad przebiegiem, rokowaniem chorych z ONN w przebiegu stwierdzono, że najlepsze wyniki leczenia uzyskano w grupie pacjentów bez istotnych czynników obciążających w wywiadzie, w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, u których stosowano leczenie zachowawcze. Złe wyniki leczenia uzyskano w grupie chorych z urazem wielonarządowym, przyjętych w ciężkim stanie ogólnym i wieloma czynnikami obciążającymi w wywiadzie, leczonych długotrwale dializami. W badanej grupie obserwowana śmiertelność wewnątrzszpitalna była niższa niż podawana w piśmiennictwie (40 – 80%) i wynosiła 36% [250].

#### **1.6.7. ONN w przebiegu ciąży**

ONN wklajająca ciążę jest stosunkowo rzadką grupą schorzeń przebiegających z niewydolnością nerek, która może wystąpić w każdym z trymestrów, najczęściej przebiega bez skąpomoczu i charakteryzuje się dobrym rokowaniem. W przypadku tej grupy, w ostatnim dwudziestoleciu obserwuje się zdecydowany spadek ilości przypadków i współistniejącej śmiertelności [7].

Rozróżniamy: ONN po przebytych septycznym poronieniu, której patomechanizm, przebieg kliniczny i leczenie jest analogiczne do ONN rozwijającej się w przebiegu wstrząsu septycznego, ostrą niewydolność o charakterze przednerkowym wskutek niepowściągliwych wymiotów ciężarnych, oraz ONN w przebiegu stanu przedrzucawkowego i rzucawkowego [36, 48, 188, 220, 261, 262]. Patogeneza dwóch ostatnich jednostek chorobowych wydaje się obejmować defekt rozwoju unaczynienia maciczno-łożyskowego z następowym niedokrwieniem maciczno-łożyskowym i

zmniejszeniem stężenia przeciwutleniaczy (zwłaszcza askorbinianu) oraz wzrostem stężenia nadtlenków i produktów peroksydacji lipidów. Ważnym końcowym elementem tego ciągu patogenetycznego jest wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi matczynej, stanowiący cenną wskazówkę w diagnostyce biochemicznej. Jednym z najcięższych powikłań tego stanu jest zespół HELLP (klinicznie: anemia hemolityczna, wzrost poziomu enzymów wątrobowych, małopłytkowość), który stosunkowo rzadko może przebiegać z ONN [7, 9, 22, 36, 48, 78, 174, 183, 220, 262].

ONN w przebiegu HELLP występuje u 16-36% pacjentek [7, 9, 22, 48, 97]. U podstawy patomechanizmu zespołu HELLP leżą czynniki doprowadzające do skurczu naczyń mikrokrażenia oraz aktywacji płytek i mikrozatorowości [7, 9, 22, 174, 183, 213, 220]. Mechanizm ten jest wspólny różnych jednostek chorobowych związanych z ciążą i położeniem, a przebiegających często z ONN, takich jak: HUS, TTP i właśnie HELLP [36, 48, 66, 97, 107, 175, 183, 244]. W przypadku wystąpienia ONN w przebiegu HELLP w obrazie patomorfologicznym dominują dwa typy zmian: ATN (85%) lub obustronna martwica kory (10%). W 5% przypadków zmiany nie są specyficzne. Wyróżniamy dwie grupy czynników ryzyka wystąpienia HELLP matczyne i płodowe. Do pierwszej grupy należą: nadciśnienie tętnicze, pierwsza w życiu ciąża, wiek powyżej 30 lat, nadwaga, przedwczesne odklejenie łożyska [7, 9, 22, 98, 102, 108, 113]. Spośród czynników płodowych należy wymienić obumarcie płodu, niedorozwój wewnątrzmaciczny, wcześniactwo. Spośród wyników badań dodatkowych szczególnego znaczenia nabierają: spadek liczby płytek poniżej 50000/mm<sup>3</sup>, wzrost poziomu LDH powyżej 2000, wzrost AspAT powyżej 500, AlAT powyżej 300 IU/l [7, 9, 22, 72, 78, 113]. W badaniu ogólnym moczu stwierdza się erytrocyturię i różnego stopnia białkomocz [7, 9, 22, 48, 66, 85, 132, 241]. W leczeniu ONN w przebiegu zespołu HELLP, prócz leczenia objawowego (definitywne zakończenie ciąży, leki hipotensyjne, przeciwdrgawkowe, przetaczanie preparatów krwiopochodnych, czynników krzepnięcia) i zachowawczego oraz dializacyjnego, które jednak z powodu współistniejącej ciąży musi być indywidualizowane [7, 9, 22, 48].

### **1.7. Zasady postępowania i leczenia ONN**

Najogólniej leczenie ONN można podzielić na zachowawcze i zabiegowe (dializacyjne). Obie grupy różnią się nie tylko podejściem, ale i wynikami odległymi, powszechnie jest



bowiem wiadomo, że zachowawcze wiąże się z korzystnym rokowaniem [174, 178, 184, 196].

Po rozpoznaniu ONN pacjenta kwalifikuje się do jednej z dwóch grup: wymagającej natychmiastowego leczenia (stany bezpośredniego zagrożenia życia: obrzęk płuc, mózgu, hiperkaliemia), bądź u której można podjąć próbę eliminacji czynnika wywołującego i leczenia zachowawczego [75, 90, 174, 178, 184, 196, 226].

Odrębnym, często trudnym do rozstrzygnięcia zagadnieniem jest różnicowanie ONN od zaostrzenia ich przewlekłej niewydolności. Za przewlekłym charakterem schorzenia przemawiają wysokie stężenia wskaźników wydolności nerek, anemizacja oraz dobra do nich adaptacja (brak lub skąpe objawy), hiperfosfatemia przebiegająca ze świadem, hipokalcemia, białkomocz w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze w przeszłości, długotrwały brak apetytu i postępujące wyniszczenie, objawy neuropatii. Z badań obrazowych w diagnostyce różnicowej obu postaci schorzeń często z pomocą przychodzi USG. W badaniach o charakterze naukowym oznacza się czasami poziom hemoglobiny karbamylowej, której podwyższone poziomy świadczą o długotrwałej mocznicy [184].

### **1.7.1. Profilaktyka i leczenie zachowawcze ONN**

#### 1.7.1.1. Ogólne zasady profilaktyki ONN

Większość skutecznych (statystycznie istotnych) działań profilaktycznych wiąże się z poprawą globalnego przepływu nerkowego, co możliwe jest poprzez: zwiększenie rzutu serca, zwiększenie stopnia wypełnienia łożyska naczyniowego, poprawę ciśnienia perfuzji (dotyczy sytuacji z krytycznym wzrostem CTK jak i wstrząsu) [40, 53, 75, 80, 90, 92, 157, 174, 178, 184, 196, 225, 227, 249].

#### 1.7.1.2. Leczenie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej

Ocena i korekcja zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej jest prawdopodobnie najważniejszym punktem leczenia ONN. Dokładne badanie fizykalne, ocena stanu nawodnienia, pomiar i dynamika zmian ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP) i ciśnienia zaklinowania (PW) czy rzutu serca (CO), szczególnie u krytycznie chorych, są niezbędnymi elementami prowadzenia chorych z niewydolnością nerek [54, 55, 56, 57, 90, 139, 184, 196, 225]. Nowatorskim podejściem staje się pomiar ciśnień wewnątrz pęcherza moczowego. Jego wzrost obserwuje się w czasie narastania wodobrzusza, krwiaków jamy brzusznej i miednicy, powiększania objętości trzeciej przestrzeni i może

być przesłanką do ich chirurgicznego odbarczenia [90, 196]. W ocenie stanu nawodnienia niezbędna okazuje się kontrola wagi chorego, a w niektórych przypadkach określenie natriemii [174, 184, 249].

Spośród zaburzeń elektrolitowych najważniejszym powikłaniem ONN jest tendencja do hiperkaliemii, która może być związana ze zmniejszeniem nerkowego wydalania potasu, nadmiernym jego uwalnianiem, bądź z jego przesunięciem z przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Dodatkowy wpływ na toksyczne następstwa hiperkaliemii mają zaburzenia w równowadze kwasowo-zasadowej (kwasica), hipernatriemia i hipokalcemia. W leczeniu stosujemy odstawienie wszystkich substancji/leków wpływających na podwyższenie kaliemii. Szybki, lecz doraźny efekt kardioprotekcyjny można osiągnąć przez podniesienie poziomu wapnia (jego działanie antagonistyczne w stosunku do jonów potasu) [90, 184, 249]. Rzeczywiste obniżanie poziomu potasu polega na podaniu: beta<sub>2</sub>-mimetyków, wziewnie lub, roztworu insuliny i glukozy pod kontrolą glikemii, żywic jonowymiennych doustnie, bądź we wlewce. W przypadku objawowej hiperkaliemii leczeniem z wyboru jest rozpoczęcie dializ.

#### 1.7.1.3. Leczenie zaburzeń metabolicznych

Kwasica metaboliczna jest przejawem uszkodzenia funkcji nerek w zakresie utrzymania w normie równowagi kwasowo-zasadowej. Ciężka, z pH poniżej 7,1 wymaga substytucji wodorowęglanów.

Znaczne przekroczenie dopuszczalnych stężeń kwasu moczowego jest kolejnym objawem biochemicznym ONN, szczególnie u chorych poddawanych chemioterapii (zespół rozpadu guza), którego efektem może być pogłębienie zmian niewydolnościowych lub sama ONN. U chorych z zachowaną diurezą można w małych dawkach podawać allopurinol. W anurii jedynym sposobem jej leczenia jest dializa [90, 174].

Kolejnym, często współistniejącym zaburzeniem jest hiperfosfatemia, która wraz z zaburzeniami wapniowymi może predysponować do zwapnień. Skutecznymi działaniami są: wprowadzenie diety z ograniczeniem fosforanów, alkalizacja moczu (działanie wątpliwe) połączona z aktywnym obniżaniem stężenia fosforanów czy w ostateczności leczenie dializacyjne [90, 174].

#### 1.7.1.4. Leczenie innych powikłań ONN

Krwawienia z przewodu pokarmowego są nadal ważnym czynnikiem pogarszającym rokowanie u chorych z ONN. Czynnikiem ryzyka jego wystąpienia jest stres związany z ciężkim stanem ogólnym, stosowanie w dializoterapii antykoagulantów oraz, sam w sobie niski poziom hematokrytu. Zdecydowanie w leczeniu polecane jest stosowanie preparatów erytropoetyny, a przy istnieniu wskazań przetaczanie KKCz [87, 90, 174].

Zakażenia są u chorych z ONN kolejnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność. Są one związane z powikłaniami wynikającymi z kaniulacji naczyń, cewnikowaniem pęcherza moczowego, czy wytworzeniem nefrostomii – zabiegami rutynowo stosowanymi w jej terapii. Odrębnym zagadnieniem jest problem infekcji, która sama może prowadzić do powstania ONN. Niezależnie od przyczyny stan ten wymaga szybkiego rozpoznania i leczenia – polecana terapia deeskalacyjna [90, 174].

#### 1.7.2. Leki stosowane w leczeniu ONN

Do leków powszechnie stosowanych w ONN zaliczymy leki moczopędne, wpływające na napięcie ściany naczyń krwionośnych (naczyniokurczące i rozszerzające), blokery kanału wapniowego, receptora adenozynowego, endoteliny, leki zwiększające poziom NO oraz inhibitory fosfodiesterazy.

Leki moczopędne są najstarszą grupą stosowaną w ONN. Należą tutaj: diuretyki pętlowe (furosemid, czy nowszy bumetanid i torasemid), środki o działaniu osmotycznym (mannitol) i praktycznie niestosowane w ONN tiazidy. Nowe spojrzenie na kinetykę diuretyków wynika z lepszego poznania genów kodujących rodzinę nośników szlaku transportu anionów organicznych (OATs), których to obecność jest stwierdzana w obrębie kanalików proksymalnych i które to pośredniczą w wydzielaniu diuretyków [96, 181].

Furosemid jest jednym z najlepiej poznanych diuretyków pętlowych, którego działanie polega na hamowaniu aktywnej reabsorpcji jonów sodowych i chlorkowych, dodatkowo zwiększa syntezę prostaglandyny E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>) i zmniejsza zapotrzebowanie śródbłonna cewek na tlen. Dodatkowo, w sposób czysto fizyczny (podobnie jak mannitol) wywołuje efekt młota wodnego, zmniejsza koncentrację endotoksyn (np.: mioglobiny czy hemoglobiny) w cewkach nerkowych, działając diuretycznie i natriuretycznie [84, 214, 267]. W przybliżeniu 50% furosemidu jest eliminowane na drodze nerkowego metabolizmu do glukuronidu. Pozostała część jest usuwana w formie aktywnej. Jedynie ta ostatnia frakcja, wydzielana do kanalików nerkowych może hamować wchłanianie

zwrotne NaCl ze światła cewek, w obrębie komórek odcinka grubościennego ramienia zstępującego. Sam, niestety, może być ototoksyczny i nefrotoksyczny [96, 181]. Jego podawanie nie poprawia rokowania i nie zmniejsza śmiertelności [181]. Może być podawany w sposób przerywany lub ciągły, szczególnie u chorych niestabilnych hemodynamicznie [144]. Nowsze pochodne furosemidu – torasemid i bumetanid są metabolizowane w wątrobie, jednak nie udowodniono zdecydowanej przewagi ich działania nad furosemidem, są przy tym zdecydowanie droższe [96].

Mannitol jest diuretykiem osmotycznie czynnym, mającym zdolność wiązania i usuwania wolnych rodników tlenowych, zmniejsza obrzęk komórek narażonych na hipoksję i zapobiega agregacji erytrocytów [12, 96, 166, 174]. Niewielkich korzyści z jego podawania można spodziewać się w przypadku pacjentów z dużym narażeniem na wystąpienie ATN, po transplantacji oraz u chorych z ONN po środkach kontrastowych [190, 247]. Również i po podaniu mannitolu opisano przypadki ONN [96, 166].

Brak jest również wystarczających dowodów na skuteczność dopaminy w profilaktyce i leczeniu ONN działania w tzw. dawkach nerkowych (nieliczne badania z randomizacją). Mechanizm działania dopaminy, zależny od dawki, polega na działaniu poprzez receptory DA1 i DA2. W zakresie działania małych, tzn. do 3 µg/kg/min powoduje zmniejszenie wydzielania noradrenaliny z zakończeń presynaptycznych i pogłębienie efektu wazodilatacyjnego, wzrost GFR z następową natriurezą (działanie na cewki proksymalne) i zwiększeniem diurezy. Dodatkowo doprowadza do wzrostu produkcji PgE<sub>2</sub> i spadku zapotrzebowania tlenowego przez komórki śródbłonna cewek. W dawkach średnich przeważa jej efekt inotropowy. W dużych dawkach dominuje stymulacja alfa, z następowym wzrostem oporu naczyniowego [44, 68, 90, 96, 172, 174]. W pracy *Kellum i Decker* [140] oraz innych autorów dowiedziono, że stosowana w dawce do 5 µg/kg/min nie powoduje zmniejszenia śmiertelności i konieczności leczenia nerkozastępczego oraz nie zapobiega wystąpieniu ONN [44, 68, 90, 96].

W ONN wywołanej lub towarzyszącej wstrząsowi septycznemu korzystne działanie dopaminy zanika [104, 140, 172, 174]. W tych przypadkach logiczną alternatywą jest zastosowanie noradrenaliny, działającej głównie poprzez stymulację receptorów alfa-adrenergicznych [39, 90]. Dodatkowym wskazaniem do jej zastosowania może być ONN towarzysząca zespołowi małego rzutu oraz wątrobowo-nerkowemu. W kilku dużych pracach potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność jej stosowania w prowadzeniu chorych z towarzyszącą ONN [18, 26, 39, 61, 90, 104, 174].

Niestety, nie udowodniono skuteczności działania analogów amin presyjnych (dopeksamina, fenoldopam), których działanie polega na stabilizacji hemodynamicznej i zwiększeniu rzutu serca, przy jednoczesnym braku działania naczynioskurczowego [76, 90, 96].

Brak jest także dostatecznych dowodów na skuteczność przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANF = ANP) w leczeniu i profilaktyce ONN. Mechanizm działania ANP polega na hamowaniu cewkowej reabsorpcji jonów sodu i wody, działaniu rozkurczającym na prekapilary, przy jednoczesnym kurczącym wpływie na postkapilary, z następowym wzrostem GFR, natriurezą i diurezą. Obecnie prowadzone są również badania nad jego syntetycznymi analogami [90, 174, 215, 265].

Z uwagi na rolę jonów wapnia w patomechanizmie uszkodzenia wielu komórek zainteresowania badaczy skupiają się również na zastosowaniu w ONN blokerów kanałów wapniowych. Mają one przywracać utraconą zdolność autoregulacji naczyniowej, jak również zwiększać czułość na stymulację nerwów nerkowych [154, 251]. Korzystny efekt tej grupy leków widoczny jest u chorych po przeszczepieniu nerki, szczególnie przy równoczesnym stosowaniu w immunosupresji CyA oraz u chorych z nefropatią cukrzycową [154, 174, 211, 212].

Niewielkie znaczenie ma także stosowanie klonidyny (alfa-bloker o działaniu centralnym, której działanie doprowadza do rozszerzenia naczyń, z następowym zwiększeniem ciśnienia perfuzji nerkowej, co szczególnie było widoczne u chorych poddawanych zabiegom pomostowania aortalnego [181].

Ważną rolę w mechanizmie wystąpienia ONN przypisuje się zaburzeniom tworzenia NO i endoteliny [187, 267, 268]. Zastosowanie właściwej suplementacji NO (np. acetylocysteina = ACC) i stosowanie antagonistów receptora endoteliny (ET-1) bosentanu w badaniach eksperymentalnych powoduje poprawę przepływu nerkowego z jednoczesnym zwiększeniem GFR [99, 191, 197, 213, 236]. Jednak na obecnym etapie badań sugeruje się ograniczoną skuteczność podawania ACC w profilaktyce niewydolności po środkach kontrastowych [2, 71, 173, 174, 190] i w niedokrwiennej ONN [2, 71, 173, 174, 190]. Podobne zastosowanie znajduje teofilina, aminofilina oraz pentoksyfilina, będące antagonistami receptora adenyzynowego i inhibitorami fosfodwuesterazy [2, 8, 10, 90, 129, 174].

Szczególną rolę dla utrzymania prawidłowego przepływu nerkowego przypisuje się prostaglandynom, a zwłaszcza PgE<sub>2</sub>. W chwili obecnej prowadzonych jest kilka badań, które powinny odpowiedzieć na pytania dotyczące sensu jej podawania w przypadku

wystąpienia ONN [90, 195, 200]. Równie obiecująco przedstawiały się pierwsze wyniki badań nad zastosowaniem tyroksyny, działającej za pośrednictwem stymulacji czynników wzrostu. Niestety, prace nad podawaniem jej u ludzi przerwano ze względu na wzrost śmiertelności [90, 222]. Alternatywą w leczeniu ONN mogą okazać się hormon i czynniki wzrostu (IGF1, EGF, HGF) oraz ich syntetyczne analogi. Są one przedmiotem wielu prowadzonych obecnie badań eksperymentalnych [3, 88, 118, 167, 233]. Ich potencjalne zastosowanie opiera się na spostrzeżeniu, że w fazie zdrowienia zwiększa się ich stężenie w moczu [4, 5, 76, 92, 112, 118, 123, 153, 174, 200, 242]. W chwili obecnej prowadzone są również prace nad wykorzystaniem: egzogenego ATP lub GTP, syntetycznego peptydu RGD, ulinastatyny,  $\alpha$ -MSH, inhibitorów kaspaz, przeciwciał przeciwko IL-18 i TNF, przeciwciał anty-ICAM1), inhibitorów TxA<sub>2</sub>, inhibitora L-NAME [5, 46, 76, 80, 84, 88, 92, 141, 163, 168, 174, 185, 200, 203, 217].

Duże nadzieje wiąże się z wymienionym już  $\alpha$ -MSH, który działa niespecyficznie przeciwzapalnie i specyficznie, hamując powstawanie iNOS. Jego działanie jest skuteczne nawet po 8 godzinach od wystąpienia niedokrwiennej ONN [46]. Metodą postępowania terapeutycznego, budzącą w ostatnich miesiącach duże zainteresowanie jest podawanie komórek macierzystych lub komórek śródbłonna celem przyspieszenia powrotu do zdrowia zwierzętom z niedokrwinną ONN [133, 164].

Doskonałym przykładem obiektywnego i krytycznego przeglądu literatury dotyczącej leczenia farmakologicznego ONN jest praca *Pruchnickiego i Dasty*, według której farmakologiczne leczenie ONN ma charakter drugoplanowy i przynosi dobre efekty tylko w nielicznych i wybranych przypadkach [211, 212].

### **1.7.3. Leczenie dietetyczne ONN**

Ważnym elementem leczenia ONN jest również leczenie dietetyczne. Zapotrzebowanie energetyczne u tych chorych w łagodnych postaciach nie zwiększa się, jednak w skrajnie ciężkich wzrasta nawet o 50% (wstrząs septyczny, uraz wielonarządowy). Powszechnie podnosi się konieczność zmniejszenia kalorii pochodzenia białkowego w diecie chorych na ONN [74, 117, 152, 174, 179, 240].

U znacznej części chorych możliwa jest kontynuacja odżywiania doustnego lub przez sondę. Proponowaną dietą jest wysokokaloryczna, niskobiałkowa, z założeniem, że będą dostarczane wszystkie aminokwasy niezbędne. Ograniczenie to nie może być jednak brane pod uwagę u chorych wyniszczonych, z dużym katabolizmem oraz u leczonych dializami [74, 86, 90, 117, 152, 174, 240]. W większości przypadków konieczne jest

ograniczenie podaży potasu, fosforanów i sodu. W krótkotrwałej ONN nie jest konieczna także suplementacja witamin i mikroelementów. Sytuacja zmienia się jednak przy konieczności włączenia żywienia pozajelitowego [86, 90, 117].

#### 1.7.4. Leczenie dializacyjne ONN

Czasowe leczenie nerkozastępcze (RRT) jest często jedyną formą leczenia umożliwiającą przetrwanie chorego do czasu powrotu prawidłowej funkcji nerek, chociaż jego zastosowanie wiąże się z gorszym rokowaniem i stanowi uznany niekorzystny czynnik rokowniczy [58, 59, 60, 81, 98, 100, 105, 106, 109, 136, 162, 169, 204, 219, 245, 258, 272]. Wśród wskazań warunkujących rozpoczęcie leczenia dializacyjnego wyróżnimy zarówno te kliniczne, a więc obrzęk płuc, kryzę nadciśnieniową, obrzęk mózgu, drgawki niereagujące na leczenie zachowawcze, szybko pogarszający się stan ogólny chorego wynikający z mocznicy, bądź jej powikłań (skaza krwotoczna, krwawienie z przewodu pokarmowego, mocznicowe zapalenia osierdzia, śpiączka, psychoza, stany związane z towarzyszącym hiperkatabolizmem), oraz biochemiczne, jak hiperkaliemia, kwasica metaboliczna, stężenie mocznika powyżej 200 mg% (33,2 mmol/l), wreszcie stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 9 mg% (795  $\mu$ mol/l) lub duża dynamika ich narastania [18, 34, 52, 53, 90, 91, 136, 174, 199].

W leczeniu ONN stosuje się głównie hemodializę i jej odmiany, chociaż pewną alternatywą może być dializa otrzewnowa (*Tidal Peritoneal Dialysis i Continuous Flow Peritoneal Dialysis*). Jednak w tym opracowaniu skupiono się na zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego, opartych na metodach zarówno przerywanych (IRRT) jak i ciągłych (CRRT) [90].

Rozróżniamy dwie duże grupy zabiegów z użyciem krążenia pozaustrojowego: ciągłe metody niskoprzepływowe i przerywane, z użyciem wyższych i wysokich przepływów. W obu podgrupach możliwy jest wybór leczenia pomiędzy: hemodializą (HD), hemofiltracją (HF), hemodiafiltracją (HDF). Rzadziej stosuje się tzw. metody hybrydowe, będące połączeniem już wymienionych z hemoperfuzją lub/i plazmaferezą. W leczeniu ONN towarzyszącej ostrej czy przewlekłej niewydolności wątroby stosuje się tzw. dializę albuminową – systemy *MARS* lub *Prometheus* oraz urządzenia zawierające żywe komórki wątrobowe [19, 21, 31, 35, 56, 65, 106, 142, 174, 224, 234]. [199, 224, 226].

Zabieg dializy pozaustrojowej związany jest z wieloma zjawiskami natury fizykochemicznej. Spośród wielu pojęć związanych z nimi największe znaczenie mają:

dyfuzja (dotyczy głównie klasycznej HD), konwekcja (HF/HDF i metody ciągłe), adsorbcja (niewielkie znaczenie dla metod klasycznych, decydujące w immunoadsorbencji) oraz ultrafiltracja [21, 52].

Wybór pomiędzy metodami przerywanymi a ciągłymi jest przedmiotem burzliwych dyskusji i stał się tematem wielu prac. Chociaż ich wyniki są różne, to we wszystkich podkreśla się konieczność szybkiego włączenia leczenia dializacyjnego, szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, dowiedziono bowiem, że postawa wyczekująca zwiększa śmiertelność. Konieczna jest również indywidualizacja leczenia, które musi być dostosowane do stanu hemodynamicznego pacjenta, ciężkości przebiegu ONN, obecności powikłań oraz schorzeń współistniejących – np. chory niestabilny hemodynamicznie może rozpoczynać leczenie dializacyjne od metod ciągłych, by w miarę poprawy stanu klinicznego móc być leczonym metodami przerywanymi [18, 20, 26, 31, 34, 52, 62, 63, 70, 77, 105, 106, 111, 142, 174]. W decyzji mogą również pomóc obiektywne skale oceny stanu chorego (APACHE, SAPS, OSF, MPM) [42, 43, 64, 136]. Równie dyskusyjne i niejednoznaczne są obserwacje dotyczące porównania wyników leczenia ONN metodami przerywanymi i ciągłymi, wybór pomiędzy nimi ma raczej charakter intuicyjny niż oparty na zasadach EBM [18, 20, 34, 52, 53, 77, 91, 105, 106, 136, 174, 199, 245].

Metody ciągłe, chociaż technicznie trudniejsze do wykonania i droższe, są szczególnie przydatne w leczeniu chorych z ONN w OIT, niestabilnych hemodynamicznie, zwłaszcza z zaawansowaną niewydolnością krążenia, posocznicą, chorobą oparzeniową, z niewydolnością oddechową oraz w ostrym zapaleniu trzustki. [35, 36, 52, 53, 62, 63, 70, 77, 90, 174, 224, 245]. Techniki te teoretycznie naśladują procesy zachodzące w sposób fizjologiczny, umożliwiając jednocześnie dostarczenie o wiele wyższej dawki dializy, co ma olbrzymie znaczenie w kontroli mocznicy u najciężej chorych [20, 34, 52, 63, 77, 136, 174]. W leczeniu metodami ciągłymi stosuje się syntetyczne błony dializacyjne wykazujące dużą biogodność, umożliwiające również stosowanie znacznie mniejszych dawek heparyn. Dodatkowo duża średnica porów błony wpływa na uzyskanie zadowalających klirensów średnich i dużych cząstek, a zwłaszcza IL-6, IL-10 oraz TNF [26, 34, 53, 62, 63, 70, 77, 98, 101, 109, 116, 131, 174, 235]. Wymienione powyżej czynniki mogą wpływać na poprawę przeżycia, skrócenie czasu powrotu funkcji nerek i hospitalizacji u chorych z ONN, szczególnie w przebiegu posocznicy i MOF. Jednak wyniki prac dotyczących tych zagadnień nie są jednoznaczne [98, 109, 116, 131, 136, 174, 204, 234, 245, 258], a niektóre z nich negują ich przewagę [253].



Tzw. metody przerywane są drugą grupą zabiegów, charakteryzującą się kilkugodzinnym czasem trwania i koniecznością powtarzania ich (codziennie lub co kilka dni).

Połączeniem metod ciągłych i klasycznych, przerywanych wydawać się może coraz częściej stosowana w OIT przedłużona codzienna dializa – *extended daily dialysis* (EDD) Kumar i wolna, niskoprzepływowa codzienna hemodializa – *slow low-efficiency daily dialysis* (SLE(D)D) Golper. Stanowią one rodzaj standardowej przerywanej hemodializy z modyfikacją ich parametrów, pozwalającą na wydłużenie czasu ich trwania do 6, 8, czy 12 godzin. Zazwyczaj przepływ krwi wynosi około 150-200 ml/min, a standardowego dializatu 150-300 ml/min. W zabiegach tych stosuje się zarówno dializatory *low-flux*, jak i *high-flux*. Obie metody zaliczone są do tzw. grupy zabiegów hybrydowych [174, 226].

Pomimo zdecydowanej poprawy bezpieczeństwa, leczenie dializacyjne wiąże się nadal z obecnością potencjalnych powikłań, w większości o łagodnym przebiegu. Niektóre jednak z nich mogą mieć fatalne następstwa [21, 52, 63]. W pracy Ronco i współpracowników najczęściej obserwowanymi powikłaniami klinicznymi były: tendencja do hipotonii (22%), niewielkie krwawienia związane z antykoagulacją (21%), istotne krwotoki wymagające masywnych przetoczeń (6%), infekcje (5%). Do powikłań technicznych zaliczono: wykrzepienie łączy/dializatora (30%), niedrożność dostępu naczyniowego (18%), uszkodzenie maszyny dializacyjnej (7%) [224].

Na uwagę zasługuje również wprowadzenie do leczenia nerkozastępczego tzw. biologicznej sztucznej nerki (RAD). Składa się ona ze standardowego hemofiltera, którego powierzchnia błony dializacyjnej została pokryta hodowanymi wieprzowymi bądź ludzkimi komórkami cewek proksymalnych (około  $10^9$  komórek) [76, 124, 125, 126, 174, 226]. Wyniki badań nad zastosowaniem tego urządzenia u chorych z ONN w przebiegu sepsy, leczonych w ramach OIT są jednak niejednoznaczne (badania kliniczne fazy II) [124].

Na końcu trzeba jednak zaznaczyć, że pomimo udoskonalenia metod leczenia dializacyjnego śmiertelność w najcięższych przypadkach ONN jest nadal niezmiernie wysoka i wiąże się z ciężkością choroby podstawowej, a nie z samym leczeniem nerkozastępczym (niezależnie od wybranej metody) [84, 141, 174].

## **1.8. Rokowanie w ONN**

### **1.8.1. Zagadnienia ogólne**

Wydawać by się mogło, że równoległe z doskonaleniem sposobów leczenia, opieki medycznej w oddziałach intensywnej terapii, obserwowana będzie poprawa rokowania u chorych z rozpozną ONN. Niestety, w większości badań retrospektywnych, od blisko dwudziestu lat, szczególnie w przypadkach stowarzyszonych z MOF, posocznicą lub ostrym zapaleniem trzustki, notuje się stałą śmiertelność, dochodzącą nawet do 90% [34, 35, 45, 84, 105, 106, 162, 163, 174, 237, 260]. Na szczęście zdecydowaną poprawę rokowania obserwuje się w przypadkach niewydolności wikłającej schorzenia ginekologiczno-położnicze, urologiczne czy internistyczne. Nic więc dziwnego, że ONN pozostaje zespołem chorobowym o ważnym rokowniczo znaczeniu, znacząco wpływającym na dalsze losy pacjentów [14, 25, 26, 37, 45, 70, 81, 100, 103, 174, 198]. Rokowanie w ONN możemy podzielić na krótkoterminowe i długoterminowe. Przyjmuje się, że rokowanie krótkoterminowe dotyczy okresu hospitalizacji związanej z wystąpieniem ONN i obejmuje okres pierwszych 30 dni od chwili wypisu [14, 17, 35, 87, 90, 93, 163, 169, 192]. Rokowanie długoterminowe dotyczy okresu powyżej 6 miesięcy od chwili wypisu. Dostępne dane literaturowe są jednak sprzeczne i wielu autorów za kryterium czasowe przyjmuje 30 dni od chwili wypisu, a inni za taką granicę uznają 6 tygodni lub 3, 6 czy nawet 12 miesięcy. W pojedynczych doniesieniach określano również losy chorych z ONN po upływie minimum 3 lat od incydentu ONN [73, 90, 93, 100, 103, 153, 159, 162, 174, 186].

### **1.8.2. Czynniki ryzyka**

Najogólniej czynniki ryzyka możemy podzielić na anamnestyczne i związane ze współchorobowością. Do najistotniejszych i uznanych czynników anamnestycznych wpływających na rokowanie krótkoterminowe u chorych z ONN i związaną z nim wysoką śmiertelność zaliczono wywiad w kierunku chorób przewlekłych (w tym nowotworów), konieczność stosowania amin presyjnych, wyjściową przewlekłą chorobę nerek, obecność cukrzycy. Do drugiej grupy czynników związanych ze współchorobowością najczęściej zalicza się: wiek powyżej 60 lat, płeć męską, hospitalizację w OIT, obecność wstrząsu septycznego, masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, żółtaczkę, marskości wątroby, konieczność wykonania masywnych transfuzji, zaburzenia hematologiczne, ostrą niewydolność oddechową,

wentylację mechaniczną, śpiączkę i inne ostre zaburzenia neurologiczne, niewydolność krążenia, ostry zawał mięśnia sercowego. Pacjenci ze skąpomoczem, inną niż ATN postacią niewydolności i wymagający leczenia nerkozastępczego rokują zdecydowanie gorzej. Do najnowszych opisywanych predyktorów złego rokowania zalicza się także znacznie podwyższony w chwili rozpoznania ONN poziom TNF  $\alpha$ , który może być uwarunkowany genetycznie [14, 16, 25, 34, 35, 37, 45, 58, 59, 60, 70, 73, 81, 84, 87, 90, 100, 110, 145, 150, 159, 162, 169, 174, 176, 198, 219, 237, 272]. Na wyniki leczenia ONN mogą mieć w niektórych przypadkach także wpływ inne czynniki, takie jak późna konsultacja nefrologiczna, rodzaj zastosowanych w leczeniu nerkozastępczym błon dializacyjnych i rodzaj samych zabiegów (ciągłe czy przerywane) [58, 59, 60, 81, 98, 100, 105, 106, 109, 162, 169, 204, 219, 245, 258, 272]. Zdecydowany wzrost śmiertelności obserwowano w grupie chorych z niewydolnością wielonarządową. Przy niewydolności jednego narządu/układu śmiertelność wynosiła około 8%, wzrastając do ponad 90 w przypadku niewydolności więcej niż trzech [58, 59, 60, 81, 103, 159, 162, 165, 169, 176, 179, 192, 198, 221]. Tą tendencję potwierdziły zgodnie wyniki oceny przy pomocy obiektywnych skal APACHE (I, II, III), SAPS (I, II), OSF, MPM (I, II) i innych [14, 16, 42, 43, 45, 51, 59, 60, 110, 111, 128, 146, 174, 256]. Nasuwa się jednak pytanie, w którym momencie leczenia chorych z ONN wynikami w danej skali: w chwili przyjęcia, w chwili wystąpienia ONN czy też rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego? Wyniki prac dotyczących tego zagadnienia nie są jednoznaczne, chociaż wydaje się, że ocena stanu chorego w chwili wystąpienia ONN jest lepszym czynnikiem prognostycznym, niż taka sama dokonana przy przyjęciu czy po 24 lub 48 godzinach hospitalizacji [42, 43, 45, 59, 81, 93, 110, 146, 165, 174, 256].

Zdecydowanie gorzej przedstawia się problem oceny rokowania odległego i bynajmniej nie chodzi tylko o aspekt ustalenia norm czasowych, o czym wspomniano już powyżej. Dostępne skromne dane literaturowe dowodzą, że długotrwały powrót prawidłowej funkcji nerek (klirens kreatyniny powyżej 75% normy) obserwowano aż u 50 – 75% chorych po przebytej ONN, a 2 – 10% chorych wymagało przewlekłego leczenia nerkozastępczego [14, 93, 100, 219]. W pracy *Morgera* i współpracowników, w której uwzględniono chorych wypisywanych z OIT po incydencie ONN, po 6 miesiącach obserwacji odsetek chorych żyjących wynosił 77%. Przeżycie 5 letnie wynosiło blisko 50%, przy czym aż 77% respondentów określiło swój stan zdrowia jako dobry lub bardzo dobry. W opisanej pracy u 41% pacjentów doszło do nawrotu niewydolności nerek. 10% z nich wymagało przewlekłego leczenia nerkozastępczego [186]. Nieco lepsze wyniki

opisał w swojej pracy *Korkeila* i współpracownicy [153]. W sprzeczności do powyższych obserwacji klinicznych przedstawiają się wyniki badań *Bonominiego* i współpracowników, w których u 55% chorych stwierdzono w materiale biopsyjnym zmiany o charakterze nieodwracalnym a 27% z nich wymagało leczenia dializacyjnego. Wśród tych chorych dominowali pacjenci z obecnym przed incydem ONN upośledzeniem funkcji nerek [27].

Niekorzystne rokowanie u chorych z cięższymi postaciami ONN, przekładające się na wysoką śmiertelność pomimo wdrożenia terapii nerkozastępczej, długi okres hospitalizacji oraz niepełny powrót do zdrowia, w tym przejście ONN w PChN i związaną z nią PNN – było uzasadnieniem do przeanalizowania w szczegółach przyczyn, postaci, przebiegu i powikłań towarzyszących ONN w grupie pacjentów hospitalizowanych w jednej z największych klinik nefrologicznych w Polsce, dysponującej oddziałami klinicznymi, oddziałem intensywnej terapii, oddziałem hemodializ, dializ otrzewnowych oraz poradnią przykliniką. Ich zlokalizowanie pod jednym dachem w Klinice Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie stworzyło optymalne warunki leczenia i obserwacji pacjentów.

## 2. CEL PRACY

Celem pracy była retrospektywna analiza rokowania odległego chorych z przebyłą ONN. Szczegółowe cele sprowadzały się do:

1. Określenia w badanej grupie najczęściej występujących postaci ONN.
2. Analizy śmiertelności oraz przyczyn do niej prowadzących w badanej grupie chorych w okresie ostrych objawów w czasie hospitalizacji, leczenia dializacyjnego i okresie po wypisie z Kliniki.
3. Określenia przyczyn ponownego włączenia do leczenia nerkozastępczego po przebyłym epizodzie ONN.
4. Wykazania przydatności wybranych skal oceny ciężkości stanu klinicznego w aspekcie rokowania odległego.
5. Wykazania związku pomiędzy wielkością diurezy, klasyfikowanej jako oligoanuria, nieoligoanuria, bądź poliuria a rokowaniem odległym.
6. Prześledzenia czynności nerek mierzonej jako eGFR lub/i stężenia wybranych markerów w surowicy pacjentów przed rozpoznaniem ONN, w trakcie jej leczenia oraz w okresie powypisowym i zbadanie wpływu stopnia wydolności na śmiertelność i konieczność ponownego leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji.

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. Sposoby pozyskiwania danych z materiałów źródłowych

Badaniem objęto 127 chorych z rozpoznaną ONN. Wszyscy włączeni do badania byli hospitalizowani w oddziałach Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 1991 – 2005. Wizyty kontrolne przeprowadzane były w Poradni Przyklinicznej. W pracy wykorzystywano kompletną, standardową dokumentację medyczną (historie choroby, karty informacyjne, karty ambulatoryjne Poradni Przyklinicznej) oraz zmodyfikowaną, dotyczącą samego leczenia nerkozastępczego – kartę obserwacyjną ONN – rozpatrując istotne elementy wywiadu, badania fizykalnego i niektóre wyniki badań biochemicznych.

Do początkowej fazy badania kwalifikowano wszystkich chorych z przebyłą w latach 1991 – 2005 ONN, leczonych w Klinice. Rozpoznanie ONN ustalano korzystając z definicji klasycznej, przyjmującej ONN jako nagły stan kliniczny, w wyniku którego dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, z wartości prawidłowych do ponad 300  $\mu\text{mol/l}$ , w krótkim (poniżej 4 tygodni) czasie. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, z niską masą mięśniową i niedożywionych stosowano definicję *Schrier*, przyjmującą ONN za stan, w wyniku którego dochodzi do nagłego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 50%, przyjmując za podstawę stabilne lub nieco podwyższone wartości, nieprzekraczające jednak 180  $\mu\text{mol/l}$  [237].

Po wyodrębnieniu z dokumentacji źródłowej danych dotyczących wymienionych 127 chorych z przebyłą ONN dokonano ich segregacji i przygotowania do dalszej analizy i obliczeń statystycznych.

Analizę poszczególnych danych przeprowadzono każdorazowo w odniesieniu do całej badanej grupy oraz osobno, w stosunku do kobiet i mężczyzn.

Na podstawie danych z dokumentacji medycznej kwalifikowano chorych z rozpoznaną ONN do jednej z wymienionych grup i podgrup. W pracy wykorzystano klasyczny podział ONN na postać przednerkową (wstrząs krwotoczny, wstrząs innego pochodzenia), nerkową (niezapalną, zapalną ONN), pozanerkową (niedrożność na poziomie moczowodów lub na poziomie pęcherza moczowego i poniżej). W każdym przypadku przyczyna ONN mogła być złożona – wówczas ONN traktowano jako przyczynowo wieloetiologiczną. Jednocześnie stosowano podział kliniczny ONN

wyróżniając u każdego chorego jedną z postaci – internistyczną, chirurgiczną, urologiczną lub ginekologiczno – położniczą.

Przyjmując wstępną hipotezę, że wielkość diurezy w chwili wystąpienia ONN może być ważnym czynnikiem rokowniczym wyodrębniono również chorych, u których stwierdzano bezmocz (diureza poniżej 100 ml/24h) lub skąpomocz (diureza pomiędzy 100 a 400 ml/24h), zachowaną diurezę, bądź wreszcie wielomocz. (objętość dobową moczu powyżej 3000 ml).

Na podstawie obrazu klinicznego lekarze prowadzący podejmowali decyzję o leczeniu zachowawczym lub nerkozastępczym. Do dalszego etapu badania kwalifikowano osoby poddawane wyłącznie zabiegom hemodializy. Przebieg leczenia od momentu podjęcia decyzji o leczeniu dializacyjnym, dokumentowano, wypełniając kartę obserwacyjną ONN zawierającą numer ewidencyjny, nazwisko i imię chorego, jego wiek, miejsce leczenia ONN, rozpoznanie wstępne i ostateczne, ocenę funkcji nerek przed wystąpieniem ONN, postać ONN, opis rodzaju zastosowanego leczenia (zachowawcze, dializacyjne), informacje o ilości wykonanych HD, rodzaju obserwowanych powikłań w toku leczenia (niedokrwistość, nadciśnienie, krwawienie z przewodu pokarmowego, zakażenia), informacje o przebiegu i wynikach leczenia oraz okresie hospitalizacji chorego.

W chwili rozpoznania ONN i kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego dokonywano oceny niektórych danych epidemiologicznych (wiek chorego, płeć), określano stopień wydolności wybranych układów/narządów – centralnego układu nerwowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerek, wątroby. Dodatkowo poszukiwano elementów wywiadu oraz wyników badań wskazujących na występowanie objawów hipotensji, wstrząsu, sepsy i ewentualnie wtórnej do niej ONN, pojawienia się zaburzeń hematologicznych, hiperbilirubinemii lub jawnej żółtaczki. Dane te posłużyły do obliczenia punktacji w trzech niezależnych skalach oceny stanu ciężkości – OSF, SPS oraz ATN-ISI. Ich szczegółową charakterystykę podano w Aneksie (Rozdział 9.1.). Wybór tych trzech skal – a nie zdecydowanie częściej stosowanych APACHE czy MPM – wiązał się z dobrym „umocowaniem” literaturowym oraz z możliwościami retrospektywnej klasyfikacji i analizy na podstawie udokumentowanych danych zawartych w materiale źródłowym, to jest dokumentacji źródłowej pacjentów.

Po zapoznaniu się z danymi zawartymi w kartach obserwacyjnych ONN wszystkich chorych określano liczbę zabiegów HD wykonanych w czasie hospitalizacji z powodu wystąpienia epizodu niewydolności nerek.

Na podstawie informacji zawartych w kartach obserwacyjnych ONN, historiach choroby oraz dokumentacji leczenia ambulatoryjnego dokonywano przeglądu danych w aspekcie występowania następujących powikłań i stanów chorobowych – krwawienia z przewodu pokarmowego z następującą istotną anemizacją, nadciśnienia tętniczego, zakażeń (występujące w okresie hospitalizacji) oraz nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, zakażeń układu moczowego, cukrzycy, które to obserwowano w okresie powypisowym, po epizodzie ONN. Szczególną uwagę zwrócono na pewne elementy wywiadu oraz następujące odchylenia w badaniu fizykalnym:

- a) obecności nadciśnienia tętniczego krwi (jako kryterium nadciśnienia przyjęto wartości CTK powyżej 140/90 mm Hg, mierzone metodą pośrednią, przy użyciu sfigmomanometru rtęciowego lub/i przy przyjmowaniu przez chorego leków hipotensyjnych, bez względu na grupę tych leków),
- b) rozpoznania choroby niedokrwiennej serca (na podstawie przebytego zawału serca, przebytych zabiegów rewaskularyzacyjnych, przyjmowania typowych leków przeciwdławicowych i/lub obecności typowych objawów),
- c) stwierdzenia typowych objawów niewydolności serca lub istnienia w dokumentacji wyników badań potwierdzających to rozpoznanie bądź/i przyjmowania leków stosowanych w niewydolności krążenia,
- d) obecności wyników potwierdzających infekcję dróg moczowych (badanie ogólne moczu, posiew moczu),
- e) obecności cukrzycy, która nie została rozpoznana w czasie epizodu ONN (na podstawie nieprawidłowych wartości glikemii na czczo, przygodnej lub faktu przyjmowania doustnych leków hipoglikemizujących czy insuliny).

Dodatkowo ocenie poddawano wyniki badania USG układu moczowego – za patologię przyjęto pojawienie się nowych zmian (np. zmniejszenie wymiaru dwubiegunowego, ścieńczenie kory, zatarcie struktury korowo – rdzeniowej nerki, obecność nowych zwłóknień, pojawienie się nowych złogów, obecność cech zastoju, itp.) oraz wyniki badania ogólnego moczu wraz z oceną jakościową i ilościową białkomoczu (lub mikroalbuminurii) – za wynik patologiczny przyjęto obecność mikroalbuminurii – wydalania na poziomie 30 – 300 mg/dobę lub obecność białka w przypadkowej próbce moczu lub jego obecność w ilości powyżej 0,5 g w dobowej zbiórce moczu). Oceniano również wyniki niektórych badań biochemicznych – stężeń mocznika, kreatyniny,



glukozy, eGFR oraz morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem krwinek białych. Do oceny statystycznej danego parametru przyjęto wyniki odpowiednich badań z ostatniej odnotowanej wizyty pacjenta w Poradni. Z dalszej oceny eliminowano pacjentów, którzy po wypisie nie zgłaszali się do planowej kontroli ambulatoryjnej. W ten sam sposób traktowano osoby z powyższym rozpoznaniem, włączone do programu przewlekłego leczenia nerkozastępczego (hemodializami lub dializą otrzewnową), jeszcze przed wypisem z Kliniki z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek. W przypadkach, kiedy z niewiadomych względów chory nagle zaniechał dalszej kontroli lub jego dalsze losy były niepewne, wysyłano na adres pacjenta list z kwestionariuszem osobowym z prośbą o jego odesłanie, który zawierał dane osobowe chorego, dane kliniczne, zapytanie o obecny stan zdrowia, leczenie szpitalne po wystąpieniu ONN, schorzenia, na które chory leczy się/leczył w przeszłości, obecność niepokojących objawów, zgodę lub jej brak (z uzasadnieniem) na dalszy udział w badaniu – a w przypadku śmierci chorego i uzyskania danych od jego najbliższych – datę śmierci i ewentualnie jej przyczynę.

Na podstawie parametrów, których wyniki zostały odnotowane w dokumentacji medycznej wyliczano eGFR stosując równanie *Cockcrofta-Gaulta*:

$$C_{Cr}(ml/min) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times m.c.}{(72 \times S_{Cr})} \times W$$

gdzie:  $C_{Cr}$  - klirens kreatyniny;  $S_{Cr}$  - stężenie kreatyniny w mg/dl; wiek - w latach; m.c. – masa ciała w kg; W - wskaźnik płci – 0,85 (dla kobiet) lub 1,0 (dla mężczyzn).

Szacunkowej oceny funkcji nerek dokonywano przed incydem ONN, w chwili wypisu z Kliniki po epizodzie ONN oraz w okresie obserwacji ambulatoryjnej. Każdorazowo, na podstawie wartości eGFR chorzy byli kwalifikowani do jednej z trzech grup wydolności, co ułatwiało dalszą analizę statystyczną.

Do najważniejszych celów badania zaliczono analizę śmiertelności oraz przyczyn do niej prowadzących w badanej grupie chorych w okresie ostrych objawów w czasie hospitalizacji, leczenia dializacyjnego i okresie po wypisie z Kliniki oraz próbę określenia przyczyn ponownego włączenia do leczenia nerkozastępczego po przebytych epizodzie ONN. Osiągnięciu zakładanego celu służyła dokładna analiza statystyczna wszystkich wymienionych powyżej parametrów. Narzędzia statystyczne użyte do tego zostały scharakteryzowane w podrozdziale 3.2.3.

Zestawienie zbiorcze, będące podstawą pozyskiwania danych do dalszej analizy przedstawiono w tabeli 1.

**Tab. 1. Zestawienie danych chorych z ONN pozyskanych z dokumentacji medycznej (klinicznej i ambulatoryjnej).**

<b>Analizowany parametr</b>	<b>Charakterystyka</b>		
Płeć	cała badana grupa/mężczyźni/kobiety		
Postać ONN	przednerkowa/nerkowa/pozanerkowa		
	internistyczna/chirurgiczna/ginekologiczno-położnicza/urologiczna		
Zachowanie się diurezy w czasie epizodu ONN	ONN przebiegająca ze skąpomoczem/z zachowaną diurezą/z wielomoczem		
Czas hospitalizacji	liczba dni		
Skale obiektywnej oceny stanu chorych (punktacja)	OSF	SPS	ATN-ISI
Liczba wykonanych HD	liczba HD		
Obserwowane powikłania i współchorobowość	w czasie hospitalizacji: anemizacja/krwawienie z przewodu pokarmowego/nadciśnienie/zakażenia		
	w okresie obserwacji ambulatoryjnej: nadciśnienie/choroba niedokrwienna serca/niewydolność serca/zakażenia układu moczowego/cukrzyca		
Czynność nerek opisana jako eGFR	przed incydem ONN	w chwili wypisu po ONN	w czasie kontroli ambulatoryjnej
Wynik badania USG	brak lub obecność patologii		
Albuminuria/białkomocz	brak lub obecność w badaniu moczu (jakościowym lub ilościowym)		
Śmiertelność	analiza statystyczna wpływu wymienionych parametrów na punkt końcowy		
Konieczność ponownego leczenia HD	analiza statystyczna wpływu wymienionych parametrów na punkt końcowy		

### **3.2. Badania biochemiczne wykorzystane w pracy**

W surowicy krwi i moczu pacjentów z ONN oznaczano następujące parametry: stężenie mocznika, kreatyniny, poziom glukozy na czczo (Hitachi 917 Analyzer), stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu (Cobas Argos 5 firmy Roche i Sysmex XE 2100), poziom białka w moczu (test paskowy Comber, czytnik paskowy Midityron), bakteriomocz w próbce przy użyciu obserwacji bezpośredniej (mikroskop optyczny), bądź na podstawie dodatniego wyniku posiewu moczu na podłożu standardowym.

Stężenie kreatyniny w próbce moczu ze zbiórki dobowej (celem wyliczenia klirensu kreatyniny) u chorych przeprowadzano również przy użyciu analizatora Hitachi 917.

Badania biochemiczne wykonano metodami standardowymi w Pracowni Biochemicznej Zakładu Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (Kierownik: *prof. dr hab. Jerzy Naskalski*).

Wyniki uzyskane w trakcie badań odnoszono do norm Pracowni Biochemicznej Zakładu Diagnostyki SU (tabela 2).

**Tab. 2. Wartości referencyjne Pracowni Biochemicznej Zakładu Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie dla oznaczanych parametrów.**

Oznaczany parametr	Wartości referencyjne
Stężenie mocznika	1,7 – 8,31 mmol/l
Stężenie kreatyniny	53 – 124 $\mu$ mol/l
Stężenie glukozy	4,22 – 6,11 mmol/l
Stężenie hemoglobiny	Kobiety: 11 – 15 g/dl Mężczyźni: 12 – 17 g/dl
Hematokryt	Kobiety: 37 – 47 % Mężczyźni: 40 – 54 %
Klirens endogennej kreatyniny (eGFR)	Kobiety: 85 – 160 ml/min Mężczyźni: 98 – 156 ml/min

### 3.3. Analiza statystyczna

Dane będące materiałem źródłowym 127 pacjentów z przebyłą ONN przeanalizowano a następnie zinterpretowano w aspekcie oceny rokowania odległego.

W celu poprawy porównywalności wyników, we wstępnej analizie danych dotyczących wieku badanych chorych, liczby wykonanych hemodializ, czasu hospitalizacji narzucono własne przedziały, których wartość liczbowa dostosowana była, o ile to w ogóle było możliwe, do zbliżonej liczby chorych w poszczególnych podgrupach. Opisu dokonano przy pomocy tabel, wykresów i wybranych parametrów analizujących empiryczny rozkład badanych cech. Wśród parametrów ilościowych określających badaną grupę posłużono się takimi miarami, jak średnia arytmetyczna, mediana i dominanta. Do oceny parametrów mierzalnych wykorzystano rozstęp (całkowity przedział zmienności),

wariancję, odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Dodatkowo, w analizie wieku badanych chorych, posłużono się oceną stopnia skośności, obliczając współczynnik asymetrii.

Hipotezy o zależności pomiędzy parami cech niemierzalnych (jakościowych), mających wpływ na rokowania odległe zweryfikowano testem niezależności  $\chi^2$ . We wszystkich rozpatrywanych przypadkach, w których wartość testu empirycznego  $\chi_e^2$  okazała się większa od wielkości testu odczytanego z tablic (dla poziomu prawdopodobieństwa  $p < 0,05$ ) przyjęto, że zależność jest istotna (znacząca) – każdorazowo jej siłę określano za pomocą współczynnika *V Cramera*. W pozostałych przypadkach, kiedy  $p > 0,05$  przyjęto, że badane zależności nie istnieją.

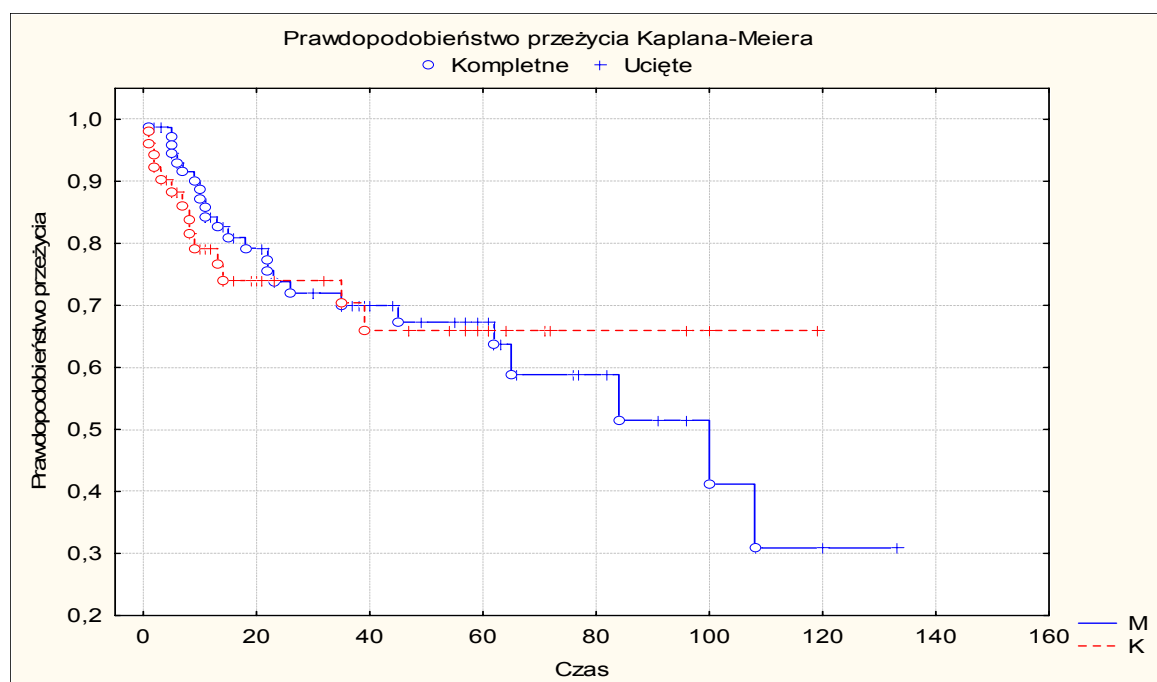
W pracy posłużono się również technikami statystycznymi odnoszącymi się do analizy przeżycia (*survival analysis*), określającymi domniemany czas przeżycia od wystąpienia epizodu ONN. Do tego celu wykorzystano tablice trwania życia, estymację rozkładu przeżycia (modele: wykładniczy, liniowy hazardu, *Weibulla* i *Gompertza*) oraz modelowanie funkcji przeżycia (metodą *Kaplana* i *Meiera*). Wykorzystano także kilka technik porównujących szanse przeżycia w dwóch lub więcej analizowanych podgrupach. W przypadku porównywania dwóch podgrup pacjentów, do rozstrzygnięcia istotności podobieństwa pomiędzy nimi wykorzystano test *Coxa-Mantela*, Gehana test *Wilcoxon* oraz test *log-rank*. Analizy dokonano przy użyciu licencjonowanego programu komputerowego Statistica, wersja 5.1.

## 4. WYNIKI

### 4.1. Pacjenci

W badanej grupie kobiety stanowiły 40,9% (52) a mężczyźni 59,1% (75) obserwowanych pacjentów.

Analiza krzywych przeżycia pacjentów włączonych do badania nie wykazała istnienia jakiegokolwiek zależności pomiędzy płcią a śmiertelnością w okresie obserwacji (rycina 1).



K – grupa kobiet; M – grupa mężczyzn

Ryc. 1. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych kobiet i mężczyzn (czas w miesiącach)

W chwili rozpoznania ONN wiek badanych wahał się od 17 do 88 lat (średnia – 51,3; dominanta – 64; mediana – 52,2; odchylenie standardowe – 54,4 lat). Wśród kobiet średnia wieku wynosiła 52,2 lat (dominanta – 66,7; mediana – 53,2; odchylenie standardowe – 18,8 lat). W grupie mężczyzn odpowiednie wartości wynosiły: średnia – 50,6; dominanta – 35,6; mediana – 51,5; odchylenie standardowe – 17,4 lat.

W badanej grupie, w okresie przed zachorowaniem na ONN nieprawidłową funkcję nerek stwierdzano u 46 osób (36,2%). Wśród kobiet pacjentki z nieprawidłową funkcją

nerek stanowiły 38,5% populacji (20 osób), a mężczyźni odpowiednio 34,7% (26 pacjentów).

Spośród 127 pacjentów z rozpoznaną ONN, przednerkową niewydolność stwierdzono u 28 chorych (22%). W grupie tej wstrząs krwotoczny był przyczyną ONN u 2 chorych (1,6%). Inna postać wstrząsu była czynnikiem etiologicznym w 26 przypadkach (20,5%). Kolejną grupę stanowiła postać nerkowa ONN, którą stwierdzono u 62 osób (48,8%) (u 45 chorych, tj. u 35,4% stwierdzono jej postać zapalną, a u pozostałych 17, tj. u 13,1% niezapalną). Ostatnią grupę przyczynową ONN stanowiła niewydolność pozanerkowa – 12 przypadków (9,4%). W grupie tej przeszkodę poniżej pęcherza moczowego stwierdzano u 6 osób (4,7%) (u takiej samej liczby chorych stwierdzono przeszkodę dotyczącą górnych dróg moczowych i pęcherza). Przyczynę wieloetiologiczną ONN stwierdzono u 25 pacjentów (19,7%).

Przyjmując za kryterium podział kliniczny, wśród wyodrębnionych grup pacjentów z rozpoznaną ONN postać internistyczna rozpoznano u 75 chorych (59%). Kolejne grupy kliniczne: chirurgiczna, urologiczna i ginekologiczno-położnicza rozpoznano odpowiednio u 19 (15%), 24 (18,9%), 9 (7,1%) chorych.

Przyjmując za kryterium podziału szacunkową wielkość diurezy dobowej, u 95 chorych (74,8%) rozpoznano oligoanuryczną postać ONN a nieoligoanuryczną u 32 chorych (25,2%). W chwili rozpoznania ONN poliurię stwierdzono u 9 osób (7,1%).

Średni czas hospitalizacji badanej grupy wynosił  $23 \pm 13,4$  dni (od 5 do 77; mediana – 20,0 dni).

Średnia liczba hemodializ wykonanych w czasie leczenia ONN wyniosła  $4,6 \pm 19,5$  zabiegów (od 1 do 27; mediana – 3,0 zabiegów).

Powikłania w okresie hospitalizacji i leczenia nerkozastępczego ONN w badanej grupie sprowadzały się do czterech dużych grup, tj.: anemizacji (74 pacjentów), wystąpienie nadciśnienia tętniczego (62), krwawień z przewodu pokarmowego (17) i zakażeń, które odnotowano u 42 chorych.

Poprawa stanu klinicznego umożliwiająca wypis chorych z Kliniki po przebytych epizodzie ONN miała miejsce u 60 chorych (47,3%) (wydolność pełna lub prawie pełna). Założono, że przy braku innych objawów ze strony narządów/układów stężenie kreatyniny poniżej  $150 \mu\text{mol/l}$  i/lub eGFR powyżej  $75 \text{ ml/min}$  było bezpieczne dla chorych i mogli oni być dalej kontrolowani ambulatoryjnie.

Do domu wypisano również i następnie kontrolowano ambulatoryjnie kolejnych 34 chorych (26,8%) z upośledzeniem czynności nerek wyrażonym stężeniami kreatyniny

pomiędzy 151 a 300  $\mu\text{mol/l}$  i/lub eGFR w zakresie 21-74 ml/min. Pacjentów tych kontrolowano jednak znacznie częściej mając na uwadze, że chorzy ci spełniali kryteria III i IV stopnia PChN i towarzyszącej im PNN.

Ostatnią grupę, również kontrolowaną ambulatoryjnie byli chorzy z wysokimi stężeniami kreatyniny (powyżej 301  $\mu\text{mol/l}$  i/lub eGFR poniżej 20 ml/min). W tej grupie znalazły się 33 osoby (25,9%). Chorzy ci otrzymali szczegółowe zalecenia dotyczące przyjmowania leków, stosowania odpowiedniej diety i wielu innych. W grupie tej znaleźli także pacjenci decydujący się na wypis na własne żądanie (min. po epizodach rabdomiolizy poalkoholowej). Chorzy tej grupy byli traktowani ambulatoryjnie jak potencjalni kandydaci do ponownego leczenia nerkozastępczego.

Łączny czas obserwacji analizowanej grupy podany w miesiącach, a liczony od chwili wypisu pacjenta po incydencie ONN wynosił od 1 do 133 miesięcy (średnia  $34,4 \pm 31,3$ ; mediana – 22,5 miesiąca).

W okresie obserwacji ocenie poddano również niektóre istotne elementy określające ewentualne występowanie patologii układu moczowego takie jak stopień wydolności nerek (na podstawie stężenia kreatyniny i/lub eGFR), obecność albuminurii/białkomoczu, bądź wreszcie wynik badania USG.

Powikłania w okresie ambulatoryjnej obserwacji badanych chorych sprowadzały się do następujących przypadków:

1. zgonu chorego, który wystąpił u 39 pacjentów.
2. obecności ciężkiej niewydolności nerek zmuszającej do ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, która wystąpiła u 16 chorych.
3. występowania znamienego nadciśnienia tętniczego, stwierdzanego u 66 pacjentów.
4. występowania choroby niedokrwiennej serca, którą obserwowano w 44 przypadkach.
5. występowania przewlekłej niewydolności krążenia, której rozpoznanie potwierdzono u 33 osób.
6. obecności zakażeń układu moczowego stwierdzanego u 81 pacjentów.
7. pojawienia się cukrzycy w 19 przypadkach.

Przedmiotem szczegółowej analizy, która została podana poniżej była wyodrębniona podgrupa 12 chorych (9,4%), u których w okresie leczenia ambulatoryjnego i obserwacji doszło do załamania funkcji nerek lub pogorszenia stanu klinicznego i chorzy ci ponownie rozpoczęli leczenie nerkozastępcze. Stanowili ją:

1. chory RT, w chwili wystąpienia ONN 55 lat; HD od 5 miesiąca po wypisie; w 11 miesiącu obserwacji zabieg przeszczepienia nerki; powrót na HD w 21 miesiącu; w obserwacji do 100-go miesiąca – hemodializowany, w dobrym stanie ogólnym;
2. chora ZJ, lat 29; HD od 1 miesiąca po wypisie; w 26 miesiącu obserwacji zgon z powodu niewydolności krążenia;
3. chora SJ, lat 53; HD od 1 miesiąca po wypisie; w 8 miesiącu obserwacji zgon z powodu niewydolności krążenia;
4. chory RJ, w chwili wystąpienia ONN lat 47; HD od 4 miesiąca po wypisie; w 24 miesiącu obserwacji zabieg przeszczepienia nerki; w obserwacji do 77-go miesiąca – nerka przeszczepiona wydolna, chory w dobrym stanie ogólnym;
5. chora DZ, lat 68; HD od 12 miesiąca po wypisie; w 39 miesiącu obserwacji zgon z powodu niewydolności krążenia;
6. chory SD, lat 61; HD od 6 miesiąca po wypisie; w obserwacji do 63-go miesiąca – hemodializowany, w dobrym stanie ogólnym;
7. chory SA, lat 33; w 3 miesiącu obserwacji ONN (rabdomioliza) z koniecznością wykonania dwóch HD; w obserwacji do 11-go miesiąca, chory w dobrym stanie ogólnym;
8. chory SB, lat 34; HD od 23 miesiąca po wypisie; w 47 miesiącu obserwacji zabieg przeszczepienia nerki; w obserwacji do 82-go miesiąca – nerka przeszczepiona wydolna, chory w dobrym stanie ogólnym;
9. chory LS, lat 59; HD od 2 miesiąca po wypisie; w obserwacji do 62-go miesiąca – hemodializowany, w dobrym stanie ogólnym;
10. chory PS, lat 50; HD od 3 miesiąca po wypisie; w obserwacji do 37-go miesiąca – hemodializowany, w dobrym stanie ogólnym;
11. chory TB, lat 69; HD od 3 miesiąca po wypisie; w 13 miesiącu obserwacji zgon z powodu choroby nowotworowej;
12. chora WZ, lat 59; dializowana otrzewnowo od 2 miesiąca po wypisie; w obserwacji do 4-go miesiąca – nadal DO, w dobrym stanie ogólnym.



Dodatkowo w opracowaniu uwzględniono wyniki obserwacji dwóch chorych:

1. chorego WA, lat 30; pomimo obiektywnych wskazań do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (od 12 miesiąca obserwacji), chory nie wyraził na to zgody. Znalezionej martwy w domu w 15 miesiącu obserwacji;
2. chorej KJ, w chwili wystąpienia ONN lat 22 (zespół wątrobowo-nerkowy typu 1); z powodu schyłkowej niewydolności wątroby, którą przeszczepiono w 1 miesiącu obserwacji; w drugim – przeszczep nerki, w obserwacji do 10-go miesiąca. Czynność nerki i wątroby przeszczepionych prawidłowa, chora w dobrym stanie ogólnym

## **4.2. Analiza uzyskanych danych**

### **4.2.1. Postacie ONN w badanej grupie**

Spośród wszystkich 127 pacjentów z rozpozną ONN, przednerkową niewydolność stwierdzono u ponad 1/5 chorych (22,0%). Kolejną grupę przyczynową stanowiła nerkowa ONN obserwowana u niemal połowy badanych osób (48,8%). Ostatnią grupę stanowiła niewydolność pozanerkowa, którą stwierdzono w 12 przypadkach (9,4%). Najczęściej spotykanymi postaciami ONN w całej obserwowanej grupie były w kolejności:

1. nerkowa niezapalna – 45 chorych (35,4%),
2. przednerkowa – będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny – 26 (20,5%),
3. nerkowa zapalna – 17 (13,4%).

Wieloletniologiczną przyczynę ONN stwierdzono u 25 pacjentów (19,7%). Wśród tej grupy najczęściej występowały postacie:

1. przednerkowa – będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny oraz nerkowa niezapalna – 11 chorych (8,7%),
2. przednerkowa – będąca wynikiem wstrząsu krwotocznego oraz przednerkowa będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny – 3 (2,4%),
3. przednerkowa – będąca wynikiem wstrząsu krwotocznego oraz nerkowa zapalna, przednerkowa będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny oraz nerkowa zapalna, nerkowa niezapalna oraz nerkowa zapalna – wszystkie po 2 pacjentów (1,6%).

W szczegółowej analizie badanej grupy rozkład poszczególnych postaci ONN przedstawiał się następująco:

A. Kobiety:

1. nerkowa niezapalna – 16 przypadków (21,3% populacji kobiet),
2. przednerkowa będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny – 11 (14,7%),
3. nerkowa zapalna – 8 (10,7%),
4. postaciach wieloetiologicznych (20,0%) – najczęstsze połączenie przednerkowej ONN, będącej wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny oraz nerkowej niezapalnej – u 7 pacjentek (9,3%).

B. Mężczyźni:

1. nerkowa niezapalna – 29 przypadków (38,7% populacji mężczyzn),
2. przednerkowa będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny – 15 (20,0%),
3. nerkowa zapalna – 9 (12,0%),
4. postaciach wieloetiologicznych (13,3%) – najczęstsze połączenie przednerkowej ONN, będącej wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny oraz nerkowej niezapalnej – 4 pacjentów (5,3%).

Odsetek poszczególnych postaci klinicznych ONN u kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabelach 3 i 4.

**Tab. 3. Postacie kliniczne ONN u kobiet**

<b>Grupa</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>Odsetek chorych</b>
Internistyczna	30	57,7
Chirurgiczna	8	15,4
Urologiczna	5	9,6
Ginekologiczno-położnicza	9	17,3

**Tab. 4. Postacie kliniczne ONN u mężczyzn**

<b>Grupa</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>Odsetek chorych</b>
Internistyczna	45	60,0
Chirurgiczna	11	14,7
Urologiczna	19	25,3

W tabelach 5 i 6 przedstawiono liczbę pacjentów w poszczególnych grupach klinicznych ONN w zależności od wieku badanych.

**Tab. 5. Postacie kliniczne ONN u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Grupa			
	internistyczna n	chirurgiczna n	urologiczna n	gin.-poł. n
17 – 28	2	1	0	5
29 – 40	2	2	1	1
41 – 52	7	1	1	2
53 – 64	5	2	2	1
65 – 76	10	1	1	0
77 – 88	4	1	0	0

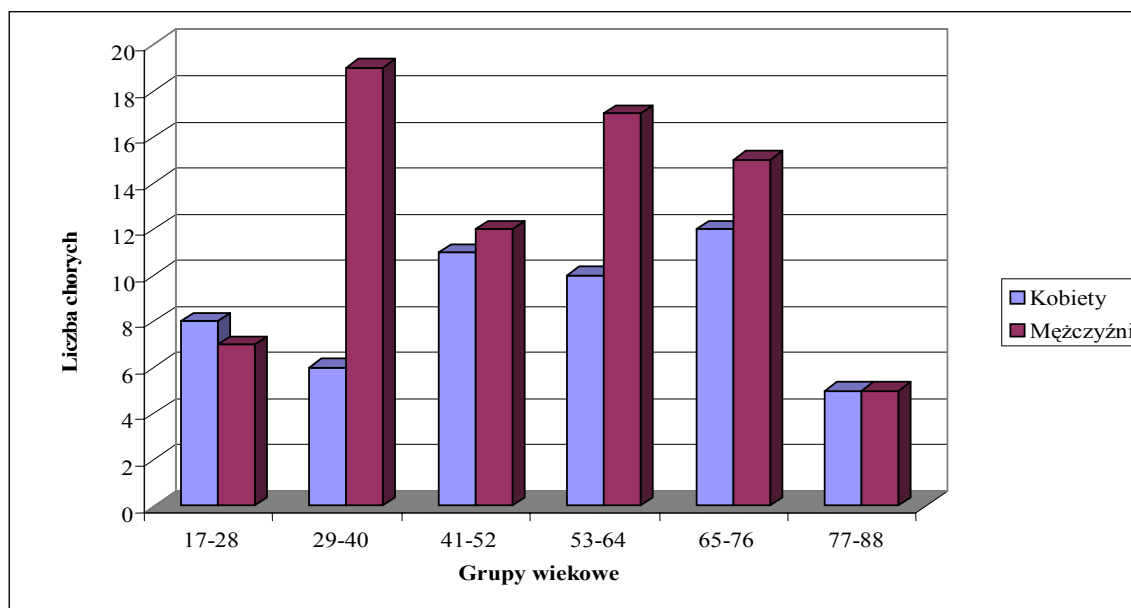
**Tab. 6. Postacie kliniczne ONN u mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Grupa		
	internistyczna n	chirurgiczna n	urologiczna n
17 – 28	5	2	0
29 – 40	14	3	2
41 – 52	8	3	1
53 – 64	7	3	7
65 – 76	9	0	6
77 – 88	2	0	3

#### 4.2.2. Analiza wpływu badanych czynników na śmiertelność odległą

Szczegółowa analiza wpływu poszczególnych czynników na śmiertelność odległą chorych z przebytą ONN pozwoliła na poczynienie podanych poniżej obserwacji

Wiek badanych pacjentów w chwili rozpoznania ONN wahał się pomiędzy 17 a 88 rokiem życia, a średnia wieku chorych wyniosła niewiele ponad 51 (51,3), dominanta (najliczniejsza grupa wiekowa)  $D(x) = 64$ , a mediana, podobnie jak średnia, przyjęła wartość bliską 52 lat. Odpowiednie wartości dla populacji mężczyzn wyniosły:  $x_{\text{sr}} = 64$ ;  $D(x) = 35,6$ ;  $M(x) = 51,5$  oraz kobiet:  $x_{\text{sr}} = 52,2$ ;  $D(x) = 66,7$ ;  $M(x) = 53,2$  lat. Szczegółową analizę wieku w poszczególnych grupach chorych przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabelach 7, 8 i 9. Wyrażenia w nagłówku wymienionych tabel opisywały odpowiednio średnią, rozstęp, wariancję, współczynnik zmienności i współczynnik asymetrii wieku w badanej grupie.



Ryc. 2. Rozkład wieku i płci w badanej populacji

Tab. 7. Struktura wiekowa całej populacji

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	$x'$	$x'f$	$x'-x_{sr}$	$(x'-x_{sr})^2$	$(x'-x_{sr})^2f$
17 – 28	15	22	330	-29,29	857,98	12 869,74
29 – 40	25	34	850	-17,29	298,99	7 474,76
41 – 52	23	46	1058	-5,29	28,00	643,96
53 – 64	27	58	1566	6,71	45,01	1 215,17
65 – 76	27	70	1890	18,71	350,01	9 450,38
77 – 88	10	82	820	30,71	943,02	9 430,22

Tab. 8. Struktura wiekowa populacji mężczyzn

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	$x'$	$x'f$	$x'-x_{sr}$	$(x'-x_{sr})^2$	$(x'-x_{sr})^2f$
17 – 28	7	22	154	-28,64	820,25	5 741,75
29 – 40	19	34	646	-16,64	276,89	5 260,90
41 – 52	12	46	552	-4,64	21,53	258,36
53 – 64	17	58	986	7,36	54,17	920,88
65 – 76	15	70	1050	19,36	374,81	5 622,14
77 – 88	5	82	410	31,36	983,45	4 917,25

Tab. 9. Struktura wiekowa populacji kobiet

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	$x'$	$x'f$	$x'-x_{sr}$	$(x'-x_{sr})^2$	$(x'-x_{sr})^2f$
17 – 28	8	22	176	-30,23	913,90	7 311,20
29 – 40	6	34	204	-18,23	332,36	1 994,17
41 – 52	11	46	506	-6,23	38,82	427,05
53 – 64	10	58	580	5,77	33,28	332,84
65 – 76	12	70	840	17,77	315,75	3 788,95
77 – 88	5	82	410	29,77	886,21	4 431,04

W badanej grupie, za główny punkt końcowy przyjęto zgon chorego, który wystąpił u 30,7% pacjentów. Przyczyny zgonów przedstawiono w tabeli 10.

**Tab. 10. Przyczyny zgonu pacjentów**

Przyczyna śmierci	Liczba chorych	Odsetek zmarłych
Naturalna	5	12,8
Sercowo-naczyniowa	21	53,8
Onkologiczna	9	23,1
Urazowa	1	2,6
Nieznana	3	7,7

Analiza śmiertelności wśród poszczególnych grup wiekowych badanych chorych oraz oddzielnie – wśród kobiet i mężczyzn – została przedstawiona w tabelach 11 – 13 oraz na rycinie 3.

**Tab. 11. Odsetek zmarłych chorych z przebyłą ONN w analizowanych podgrupach wiekowych**

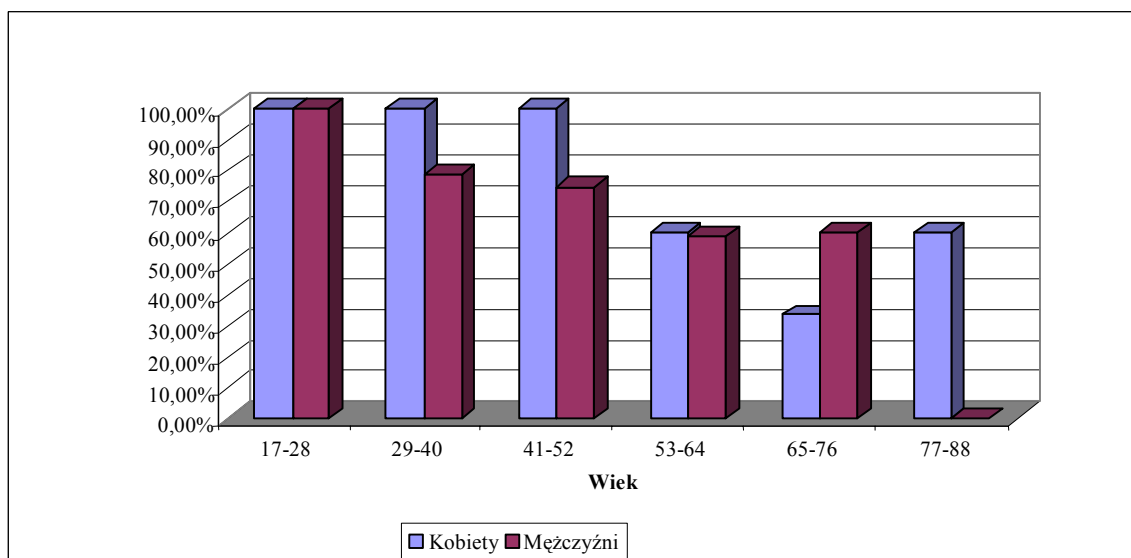
Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych		Odsetek zmarłych
	Żyje	Zmarło	
17 – 28	15	0	0,0
29 – 40	21	4	16,0
41 – 52	20	3	13,0
53 – 64	16	11	40,7
65 – 76	13	14	51,9
77 – 88	3	7	70,0

**Tab. 12. Odsetek zmarłych kobiet z przebyłą ONN w analizowanych podgrupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych		Odsetek zmarłych
	Żyje	Zmarło	
17 – 28	8	0	0,0
29 – 40	6	0	0,0
41 – 52	11	0	0,0
53 – 64	6	4	40,0
65 – 76	4	8	66,7
77 – 88	3	2	40,0

**Tab. 13. Odsetek zmarłych mężczyzn z przebyłą ONN w analizowanych podgrupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych		Odsetek zmarłych
	Żyje	Zmarło	
17 – 28	7	0	0,0
29 – 40	15	4	21,0
41 – 52	9	3	25,0
53 – 64	10	7	41,2
65 – 76	9	6	40,0
77 – 88	0	5	100,0



Ryc. 3. Przeżycie kobiet i mężczyzn w analizowanych podgrupach wiekowych

Uzupełniająca analiza przyczyn zgonu przedstawiała się następująco:

- u kobiet: z przyczyn naturalnych zmarła 1 pacjentka (7,2%), sercowo-naczyniowych – 10 (71,4%), onkologicznych – 3 (21,4%), urazowych – 0, nieznanymi – 0;
- u mężczyzn: z przyczyn naturalnych zmarło 4 chorych (16,0%), sercowo-naczyniowych – 11(44,0%), onkologicznych – 6 (24,0%), urazowych – 1 (4,0%), nieznanymi – 3 (12,0%).

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej wykazało istnienie zależności pomiędzy wiekiem określonym w chwili wystąpienia ONN, a śmiertelnością w okresie obserwacji. Odpowiednie wartości testu  $\chi_e^2$  dla wszystkich badanych chorych, a także oddzielnie dla mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio: 26,77; 15,94 i 20,15, przy wartości progowej – 11,07. Siłę związku obliczoną za pośrednictwem współczynnika *Cramera (V)* określono jako umiarkowaną w całej grupie i dla mężczyzn oraz względnie wysoką wśród kobiet (odpowiednio  $V$  – 0,46; 0,46; 0,62).

Czas trwania hospitalizacji w dniach przedstawiono w tabeli 14.

Tab. 14. Czas trwania hospitalizacji 127 chorych z ONN

Parametr	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Średnia	23	23,2	22,7
Mediana	20,0	20,0	19,0
SD	13,4	12,7	14,4
Minimum	5,0	5,0	7,0
Maksimum	77,0	63,0	77,0

W tabelach 15 – 17 przedstawiono wyniki określające śmiertelność badanych chorych z uwzględnieniem płci w zależności od czasu trwania hospitalizacji.

**Tab. 15. Wpływ czasu trwania hospitalizacji na śmiertelność ogólną badanej grupy**

Czas trwania hospitalizacji (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
5 – 17	43	10	18,9
18 – 30	29	14	32,6
31 – 43	10	11	52,4
44 – 56	4	2	33,3
57 – 69	1	2	66,7
70 – 82	1	0	0,0

**Tab. 16. Wpływ czasu trwania hospitalizacji na śmiertelność badanej grupy – kobiety**

Czas trwania hospitalizacji (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
5 – 17	20	3	13,0
18 – 30	10	6	37,5
31 – 43	6	3	33,3
44 – 56	1	1	50,0
57 – 69	0	1	100,0
70 – 82	1	0	0,0

**Tab. 17. Wpływ czasu trwania hospitalizacji na śmiertelność badanej grupy – mężczyźni**

Czas trwania hospitalizacji (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
5 – 17	23	7	23,3
18 – 30	19	8	29,6
31 – 43	4	8	66,7
44 – 56	3	1	25,0
57 – 69	1	1	50,0
70 – 82	0	0	-

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej nie wykazało istnienia zależności pomiędzy czasem trwania hospitalizacji a śmiertelnością wszystkich badanych (bez wpływu płci) w okresie obserwacji.

Analizując wpływ wykonanych zabiegów HD na śmiertelność, za warunek wstępny przyjęto wykonanie przynajmniej jednego zabiegu HD. Średnia liczba wykonanych HD u jednego chorego wyniosła 4,6 zabiegu;  $M(x) - 3,0$ ; max. – 27. U kobiet odpowiednie wartości wyniosły: 4,7;  $M(x) - 3,0$ ; max. – 27, a u mężczyzn: 4,5 zabiegu;  $M(x) - 3,0$ ; max. – 24. W tabelach 18 – 20 przedstawiono wyniki śmiertelności w zależności od liczby wykonanych hemodializ.

Tab. 18. Wpływ liczby HD na śmiertelność badanej populacji

Liczba HD (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1 – 5	61	28	31,5
6 – 10	21	8	27,6
11 – 15	4	1	20,0
16 – 20	1	1	50,0
21 – 25	0	1	100,0
26 – 30	1	0	0,0

Tab. 19. Wpływ liczby HD na śmiertelność wśród kobiet

Liczba HD (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1 – 5	36	19	34,5
6 – 10	10	5	33,3
11 – 15	3	0	0,0
16 – 20	1	0	0,0
21 – 25	0	1	100,0
26 – 30	0	0	-

Tab. 20. Wpływ liczby HD na śmiertelność wśród mężczyzn

Liczba HD (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1 – 5	25	9	26,5
6 – 10	11	3	21,4
11 – 15	1	1	50,0
16 – 20	0	1	100,0
21 – 25	0	0	-
26 – 30	1	0	0,0

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej nie wykazało istnienia zależności pomiędzy liczbą wykonanych HD w okresie hospitalizacji z powodu ONN a śmiertelnością w okresie obserwacji.

Szczegółową analizę liczby powikłań, które wystąpiły u wszystkich badanych chorych z ONN w czasie hospitalizacji przedstawiono w tabeli 21.

Tab. 21. Niektóre powikłania obserwowane w czasie hospitalizacji chorych z ONN

Powikłanie	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	n	%	n	%	n	%
Niedokrwistość	74	58,3	34	45,3	40	76,9
Nadciśnienie	62	48,8	33	44,0	29	55,8
Krwawienia	17	13,4	11	14,7	6	11,5
Zakażenia	42	33,1	20	26,7	22	42,3

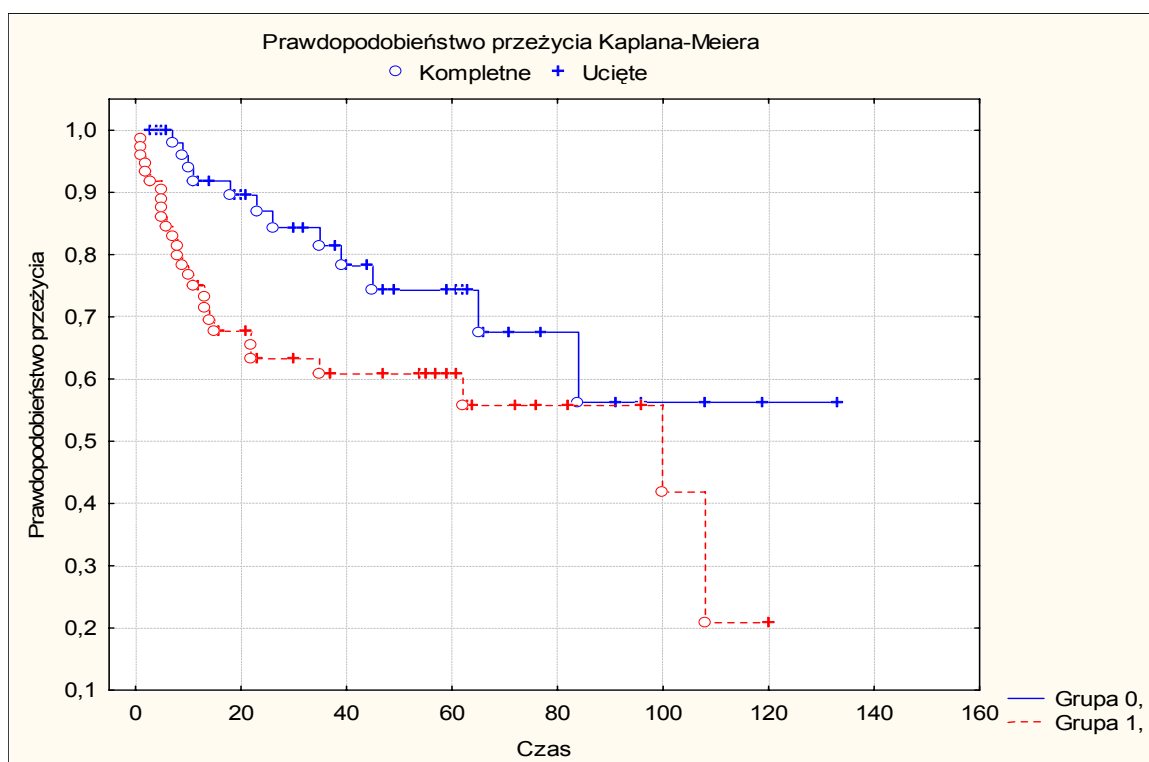


Szczegółowa analiza wpływu powikłań obserwowanych w czasie hospitalizacji z powodu ONN na śmiertelność chorych w okresie powypisowym przedstawiała się następująco:

- niedokrwistość wymagająca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych:
  - a) ogółem: zgon 27 pacjentów (36,5% vs. 22,6% w grupie bez tego powikłania),
  - b) kobiety: zgon 13 pacjentek (32,5% vs. 8,3%),
  - c) mężczyźni: zgon – 14 (41,2% vs. 26,8%);
- nadciśnienie tętnicze wymagające włączenia lub modyfikacji leczenia hipotensyjnego:
  - a) ogółem: zmarło 16 chorych (25,8% vs. 35,4% w grupie bez nadciśnienia tętniczego),
  - b) kobiety: 9 pacjentek zmarło (31,0% vs. 21,7%),
  - c) mężczyźni: zgon 7 pacjentów (21,2% vs. 42,9%);
- zagrażające wstrząsem krwawienia z przewodu pokarmowego:
  - a) ogółem: zgon w okresie obserwacji u 10 badanych (58,8% vs. 26,4% w grupie bez krwawienia),
  - b) kobiety: zgon 3 pacjentek (50,0% vs. 23,9%),
  - c) mężczyźni: zgon 7 pacjentów (21,2% vs. 42,9%);
- zakażenia, wymagające włączenia antybiotykoterapii (innej niż profilaktyczna):
  - a) Ogółem: zgon 15 pacjentów (35,7% vs. 28,2% w grupie bez zakażeń),
  - b) Kobiety: zgon 9 kobiet (40,9% vs. 16,7%),
  - c) Mężczyźni: zgon 6 chorych (30,0% vs. 34,5%).

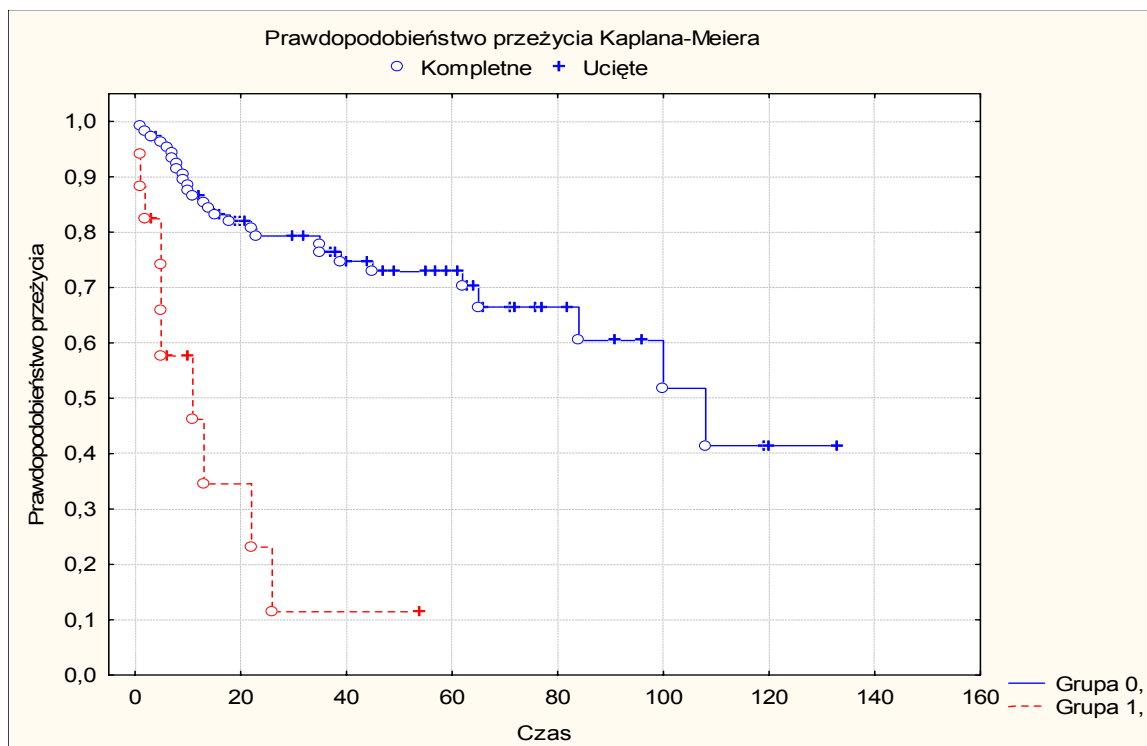
Porównanie wartości  $\chi_e^2$  do wartości progowej wykazało istnienie zależności tylko pomiędzy nadciśnieniem tętniczym w grupie mężczyzn ( $\chi_e^2 - 3,896$ ; wartość progowa – 3,841) i istotnym krwawieniem z przewodu pokarmowego w całej badanej grupie ( $\chi_e^2 - 7,291$ ; wartość progowa – 3,841) i u mężczyzn ( $\chi_e^2 - 5,327$ ; wartość progowa – 3,841) w trakcie hospitalizacji z powodu ONN a śmiertelnością w okresie obserwacji. Siłę tej zależności wyrażoną współczynnikiem *Cramera* określono jako niską we wszystkich wymienionych grupach (siła związku odpowiednio  $V - 0,228$ ; 0,240; 0,267).

Analizując jednak przebieg krzywych *Kaplana-Meiera* dla grupy chorych z i bez obecności wymienionych powikłań uzyskano nieco inne wyniki. Obecność nadciśnienia tętniczego w okresie hospitalizacji i leczenia ONN nie stanowiła istotnego czynnika wpływającego na przeżycie tej grupy. Zależność taką stwierdzono jednak w grupie z niedokrwistością (rycina 4) i/lub obserwowanym krwawieniem z przewodu pokarmowego (rycina 5). Krótki komentarz dotyczący różnic w wynikach testu  $\chi^2$  i analizy przebiegu krzywych *Kaplana-Meiera* przedstawiono w Dyskusji.



Grupa 0 – bez anemizacji; Grupa 1 – istotna anemizacja

**Ryc. 4. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od wystąpienia istotnej anemizacji (czas w miesiącach)**



Grupa 0 – bez krwawienia; Grupa 1 – krwawienie wystąpiło

**Ryc. 5. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (czas w miesiącach)**

Na podstawie analizy wyników badania ultrasonograficznego, według przyjętych kryteriów (patrz strona 48), wykonanego u wszystkich 127 chorych z przebytą ONN, gdzie wynik prawidłowy uzyskano u 82 (64,6%) a nieprawidłowy u 45 (35,4%) pacjentów nie stwierdzono żadnej zależności pomiędzy jego wynikiem a śmiertelnością odległą.

Istotny z punktu widzenia rokowniczego białkomocz w badanej grupie stwierdzono u 62 pacjentów (51,2%), w tym u 31 kobiet (59,6%) i 31 mężczyzn (41,3%). Również w przypadku występowania białkomoczu nie wykazano istnienia zależności pomiędzy ocenianym parametrem a badanym punktem końcowym.

Łączny czas obserwacji pacjentów liczony od daty wypisu wynosił średnio  $34,4 \pm 31,3$  miesiąca (zakres od 1 do 133, mediana – 22,5 miesiąca). Uzyskane wartości z uwzględnieniem płci badanych przedstawiono w tabeli 22.

**Tab. 22. Łączny czas obserwacji badanych pacjentów**

Parametr	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Średnia	34,4	37,9	29,3
Mediana	22,5	30,0	16,0
SD	31,3	32,3	29,4
Minimum	1,0	1,0	1,0
Maksimum	133	133	119

Wyniki dotyczące analizy wpływu wybranych, ważnych rokowniczo zdarzeń, za które uznano: obecność schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia dializoterapii, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, zakażeń układu moczowego oraz cukrzycy w okresie obserwacji ambulatoryjnej na śmiertelność chorych przedstawiono w tabeli 23.

**Tab. 23. Wybrane, ważne rokowniczo zdarzenia w okresie obserwacji**

Zdarzenie	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	n	%	n	%	n	%
Leczenie nerkozastępcze	16	12,6	10	13,3	6	11,5
Nadciśnienie	66	52,0	38	50,7	28	53,8
Choroba niedokrwienna serca	44	34,6	25	33,3	19	36,5
Przewlekła niewydol. krążenia	33	26,0	18	24,0	15	28,8
Zakażenie	81	63,8	43	57,3	38	73,1
Cukrzyca	19	15,0	13	17,3	6	11,5

W tabelach 24 – 29 przedstawiono wyniki dotyczące śmiertelności badanych chorych w zależności od wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia dializoterapii, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, zakażeń układu moczowego oraz cukrzycy w okresie obserwacji ambulatoryjnej.

**Tab. 24. Losy chorych po przebytej ONN ze schyłkową niewydolnością nerek w okresie obserwacji ambulatoryjnej, wymagający ponownie leczenia nerkozastępczego**

Zdarzenie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bez HD	79	71,2	32	28,8	43	66,2	22	33,8	36	78,3	10	21,7
Z HD	9	56,3	7	43,7	7	70,0	3	30,0	2	33,3	4	66,7

**Tab. 25. Losy chorych po przebytej ONN z nadciśnieniem w okresie obserwacji ambulatoryjnej**

Wyszczególnienie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
Bez NT	42	68,8%	19	31,2%	22	59,5%	15	40,5%	20	83,3%	4	16,7%
Z NT	46	69,7%	20	30,3%	28	73,7%	10	26,3%	18	64,3%	10	35,7%

**Tab. 26. Losy chorych po przebytej ONN z chorobą niedokrwienną serca w okresie obserwacji ambulatoryjnej**

Zdarzenie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bez MIC	63	75,9	20	24,1	36	72,0	14	28,0	27	81,8	6	18,2
Z MIC	25	56,8	19	43,2	14	56,0	11	44,0	11	57,9	8	42,1

**Tab. 27. Losy chorych po przebytej ONN z niewydolnością krążenia w okresie obserwacji ambulatoryjnej**

Zdarzenie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bez CHF	78	83,0	16	17,0	44	77,2	13	22,8	34	91,9	3	8,1
Z CHF	10	30,3	23	69,7	6	33,3	12	66,7	4	26,7	11	73,3

**Tab. 28. Losy chorych po przebytej ONN z zakażeniami dróg moczowych w okresie obserwacji ambulatoryjnej**

Zdarzenie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bez zakażenia	35	76,1	11	23,9	23	71,9	9	28,1	12	85,7	2	14,3
Z zakażeniem	53	65,4	28	34,6	27	62,8	16	37,2	26	68,4	12	31,6

**Tab. 29. Losy chorych po przebytej ONN z cukrzycą w okresie obserwacji ambulatoryjnej**

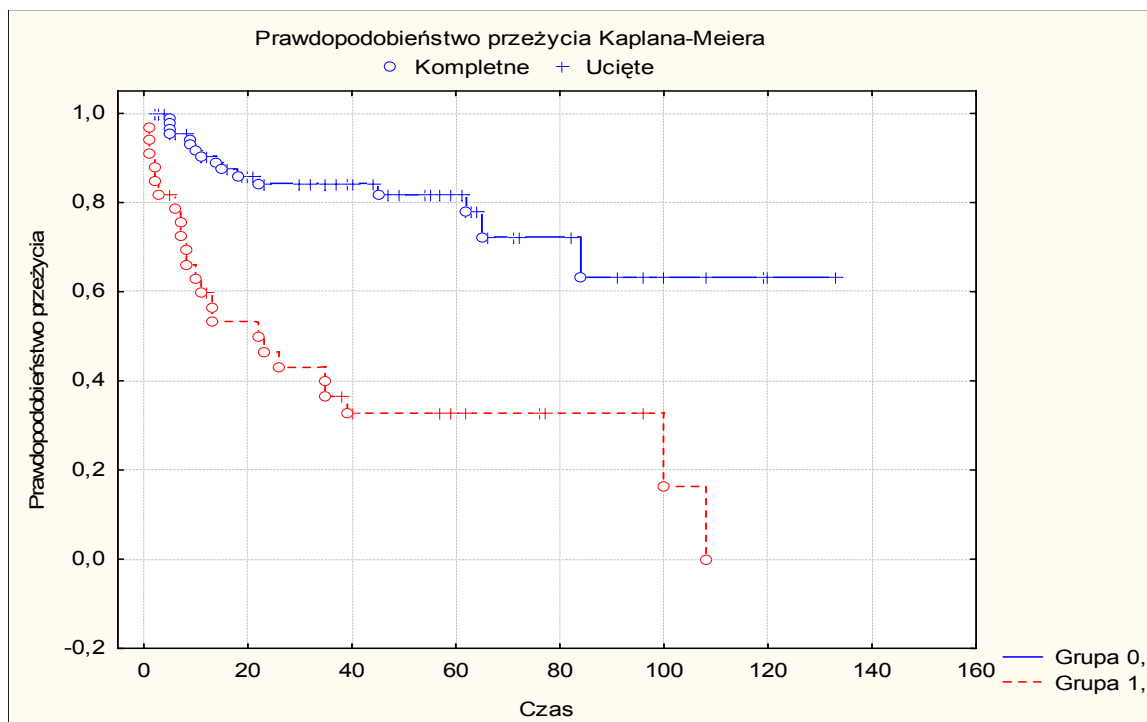
Zdarzenie	Ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło		Żyje		Zmarło	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bez cukrzycy	78	72,2	30	27,8	43	69,3	19	30,6	35	76,1	11	23,9
Z cukrzycą	10	52,6	9	47,4	7	53,8	6	46,1	3	50,0	3	50,0

Wyniki dotyczące analizy wpływu wybranych, ważnych rokowniczo zdarzeń, za które uznano: obecność schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia dializoterapii, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności

krażenia, zakażeń układu moczowego oraz cukrzycy w okresie obserwacji ambulatoryjnej na śmiertelność chorych przedstawiały się następująco:

1. Wykazano istnienie zależności pomiędzy koniecznością ponownego leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji, a śmiertelnością tylko w stosunku do grupy kobiet.  $\chi_e^2$  wynosi 5,445, przy wartości progowej – 3,841. Siłę związku określono jako niską ( $V = 0,324$ ).
2. Nie wykazano istnienia zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym w okresie obserwacji a badanym punktem końcowym.
3. Wykazano związek pomiędzy występowaniem MIC, a śmiertelnością tylko w stosunku do całej badanej grupy. Wartość testu  $\chi_e^2$  wynosiła 4,923, przy wartości progowej – 3,841. Siłę związku określono jako bardzo niską ( $V = 0,197$ ).
4. Wykazano związek pomiędzy występowaniem objawów przewlekłej niewydolności krążenia w okresie obserwacji, a śmiertelnością we wszystkich badanych grupach. Odpowiednie wartości testu  $\chi_e^2$  wynosiły: wszyscy chorzy – 34,070; mężczyźni – 11,840; kobiety – 23,079, przy wartości progowej – 3,841. Siłę związku określono jako: umiarkowaną w populacji ogólnej, niską w populacji mężczyzn i wysoką w grupie kobiet (odpowiednie wartości  $V$  wynoszą: 0,518; 0,397; 0,666).
5. Nie wykazano istnienia zależności pomiędzy występowaniem zakażeń układu moczowego w okresie obserwacji a badanym punktem końcowym.
6. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem cukrzycy a śmiertelnością,

Analiza przebiegu krzywych *Kaplana-Meiera* dla omówionych grup chorych, u których wystąpiła konieczność rozpoczęcia ponownego leczenia nerkozastępczego, pojawiło się nadciśnienie tętnicze, wystąpiła choroba niedokrwienna serca, zakażenia układu moczowego lub cukrzyca – nie wykazała statystycznie istotnej różnicy przeżycia w porównywanych grupach. Statystycznie istotną różnicę stwierdzono wyłącznie porównując przebieg krzywych u chorych z i bez obecności objawów niewydolności krążenia (rycina 6).



Grupa 0 – bez niewydolności; Grupa 1 – niewydolność krążenia

**Ryc. 6. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od wystąpienia niewydolności krążenia (czas w miesiącach)**

#### **4.2.3. Analiza wpływu różnych czynników na konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego**

Kolejnym rokowniczo ważnym czynnikiem kształtującym śmiertelność i chorobowość w okresie obserwacji ambulatoryjnej w badanej grupie było wystąpienie ciężkiej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Stan ten wystąpił u 16 pacjentów (6 kobiet i 10 mężczyzn). Podane poniżej obliczenia i analiza statystyczna dotyczyły właśnie tej specyficznej grupy chorych.

Konieczność ponownego leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji wśród poszczególnych grup wiekowych badanych chorych oraz oddzielnie – wśród kobiet i mężczyzn – została przedstawiona w tabelach 30 – 32.

**Tab. 30. Wiek chorych a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – ogółem**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
17 – 28	15	11	1	6,7
29 – 40	25	23	3	12,0
41 – 52	23	21	2	8,7
53 – 64	27	23	5	18,5
65 – 76	27	24	4	14,8
77 – 88	10	9	1	10,0

**Tab. 31. Wiek pacjentów a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – kobiety**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
17 – 28	8	7	1	12,5
29 – 40	6	5	0	0,0
41 – 52	11	11	0	0,0
53 – 64	10	9	2	20,0
65 – 76	12	10	2	16,7
77 – 88	5	4	1	20,0

**Tab. 32. Wiek pacjentów a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – mężczyźni**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
17 – 28	7	4	0	0,0
29 – 40	19	18	3	15,8
41 – 52	12	10	2	16,7
53 – 64	17	14	3	17,6
65 – 76	15	14	2	13,3
77 – 88	5	5	0	0,0

W żadnym analizowanym przypadku nie wykazano istnienia zależności pomiędzy wiekiem chorych w chwili wystąpienia ONN a koniecznością rozpoczęcia dializ w okresie obserwacji.

W dalszych rozważaniach i analizie uwzględniono wpływ długości trwania hospitalizacji na konieczność ponownego rozpoczęcia dializ w okresie obserwacji ambulatoryjnej (tabele 33 – 35).



**Tab. 33. Czas trwania hospitalizacji a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami – wszyscy badani**

<b>Czas trwania hospitalizacji (zakres)</b>	<b>Bez HD</b>	<b>Wymagający HD</b>	<b>Odsetek chorych dializowanych</b>
5 – 17	47	6	11,3
18 – 30	35	8	18,6
31 – 43	19	2	9,5
44 – 56	6	0	0,0
57 – 69	3	0	0,0
70 – 82	1	0	0,0

**Tab. 34. Czas trwania hospitalizacji a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami – kobiety**

<b>Czas trwania hospitalizacji (zakres)</b>	<b>Bez HD</b>	<b>Wymagający HD</b>	<b>Odsetek chorych dializowanych</b>
5 – 17	21	2	8,7
18 – 30	13	3	18,7
31 – 43	8	1	11,1
44 – 56	2	0	0,0
57 – 69	1	0	0,0
70 – 82	1	0	0,0

**Tab. 35. Czas trwania hospitalizacji a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami – mężczyźni**

<b>Czas trwania hospitalizacji (zakres)</b>	<b>Bez HD</b>	<b>Wymagający HD</b>	<b>Odsetek chorych dializowanych</b>
5 – 17	26	4	13,3
18 – 30	22	5	18,5
31 – 43	11	1	8,3
44 – 56	4	0	0,0
57 – 69	2	0	0,0
70 – 82	0	0	-

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej nie wykazało istnienia zależności pomiędzy czasem trwania hospitalizacji a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (bez wpływu płci) w okresie obserwacji.

Badano również istnienie zależności pomiędzy ilością wykonanych w okresie zachorowania na ONN hemodializ a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji (tabele 36 – 38).

**Tab. 36. Liczba HD podczas leczenia ONN a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami – ogółem**

Liczba HD (zakres)	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych dializowanych
1 – 5	80	9	10
6 – 10	24	5	17,2
11 – 15	4	1	20,0
16 – 20	1	1	50,0
21 – 25	1	0	0,0
26 – 30	1	0	0,0

**Tab. 37. Liczba HD podczas leczenia a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami - kobiety**

Liczba HD (zakres)	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych dializowanych
1 – 5	33	1	2,9
6 – 10	11	3	21,4
11 – 15	1	1	50,0
16 – 20	0	1	100,0
21 – 25	0	0	-
26 – 30	1	0	0,0

**Tab. 38. Liczba HD podczas leczenia a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializami - mężczyźni**

Liczba HD (zakres)	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych dializowanych
1 – 5	47	8	14,5
6 – 10	13	2	13,3
11 – 15	3	0	0,0
16 – 20	1	0	0,0
21 – 25	1	0	0,0
26 – 30	0	0	-

Jedynie w grupie badanych kobiet wykazano związek pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów hemodializy w okresie ONN a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w okresie obserwacji. Wartość testu  $\chi_e^2$  wynosiła 18,439 przy wartości progowej – 11,07. Siłę związku określono jako umiarkowaną ( $V = 0,593$ ).

Szczegółowa analiza wpływu powikłań obserwowanych w czasie hospitalizacji z powodu ONN na konieczność ponownego leczenia dializami chorych w okresie powypisowym przedstawiała się następująco:

- niedokrwistość wymagająca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych:
  - a) ogółem: ponownego leczenia dializami wymagało 12 pacjentów (16,2% vs. 7,5% w grupie bez tego powikłania),
  - b) kobiety: ponownego leczenia dializami wymagało 5 pacjentek (12,5% vs. 8,3%),
  - c) mężczyźni: ponowne HD – 7 (20,6% vs. 7,3%);
- nadciśnienie tętnicze wymagające włączenia lub modyfikacji leczenia hipotensyjnego:
  - a) ogółem: ponownego leczenia dializami wymagało 9 chorych (14,5% vs. 10,5% w grupie bez nadciśnienia tętniczego),
  - b) kobiety: ponowne HD – 4 (13,8% vs. 8,7%),
  - c) mężczyźni: ponownego leczenia dializami wymagało 5 pacjentów (15,1% vs. 11,9%);
- zagrażające wstrząsem krwawienia z przewodu pokarmowego:
  - a) ogółem: ponowne HD u 5 badanych (29,4% vs. 10,0% w grupie bez krwawienia),
  - b) kobiety: ponownego leczenia dializami wymagały 3 pacjentki (50,0% vs. 6,5%),
  - c) mężczyźni: ponowne HD – 2 pacjentów (25,0% vs. 9,1%);
- zakażenia, wymagające włączenia antybiotykoterapii (innej niż profilaktyczna):
  - a) ogółem: ponowne HD – 6 pacjentów (14,3% vs. 11,8% w grupie bez zakażeń),
  - b) kobiety: ponownego leczenia dializami wymagała 1 chora (4,5% vs. 16,7%),
  - c) mężczyźni: ponownego leczenia dializami wymagało 5 chorych (25,0% vs. 9,1%).

Wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy obecnością krwawienia z przewodu pokarmowego w okresie ONN a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w okresie obserwacji w całej badanej grupie i wśród kobiet. Odpowiednie wartości  $\chi_e^2$  wynosiły 5,039 i 9,839, przy wartości progowej 3,841. Siłę związku określono jako bardzo niską w całej analizowanej grupie i umiarkowaną u kobiet (odpowiednie wartości  $V$ – 0,199 i 0,435).

We wszystkich pozostałych przypadkach nie wykazano istnienia zależności pomiędzy wystąpieniem wymienionych stanów klinicznych w chwili wystąpienia ONN a koniecznością ponownego rozpoczęcia dializoterapii (najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy wystąpieniem niedokrwistości w odniesieniu do całej

badanej grupy i u mężczyzn – odpowiednie wartości wyniosły:  $\chi_e^2$  – 2,108 i 2,833 przy wartości progowej – 3,841 – oraz zakażeniami w grupie badanych mężczyzn;  $\chi_e^2$  – 3,12 przy wartości progowej – 3,841).

Wyniki dotyczące analizy wpływu wybranych, ważnych rokowniczo zdarzeń, za które uznano obecność schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia dializoterapii, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, zakażeń układu moczowego oraz cukrzycy w okresie obserwacji ambulatoryjnej na konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego przedstawiały się następująco:

1. Nadciśnienie tętnicze, stwierdzone u 66 pacjentów: – dializowanych 13 pacjentów (19,7% vs. 4,9% wśród chorych bez nadciśnienia); kobiety – 28, dializowanych 5 (17,9% vs. 4,2%); mężczyźni – 38, HD – 8 pacjentów (21,0% vs. 5,4%).
2. Choroba niedokrwienność serca obserwowana w 44 przypadkach: – dializowano 9 osób (20,4% vs. 8,4% wśród chorych bez choroby niedokrwiennej serca); kobiety – 19, HD – 3 (15,8% vs. 9,1%); mężczyźni – 25, HD – 6 (24,0% vs. 8,0%).
3. Przewlekła niewydolność krążenia rozpoznana u 33 osób: – dializ wymagało 9 chorych (27,3% vs. 7,4% w grupie bez takiego rozpoznania); kobiety – 15, dializowano – 4 (26,7% vs. 5,4%); mężczyźni – 18, HD – 5 pacjentów (27,8% vs. 8,8%).
4. Zakażenia układu moczowego u 81 pacjentów: – dializowanych 10 chorych (12,3% vs. 13,0% w grupie chorych bez zakażeń); kobiety – 38, HD – 5 (13,2% vs. 7,1%); mężczyźni – 43, w tym dializowanych 5 pacjentów (11,6% vs. 15,6%).
5. Cukrzyca w 19 przypadkach: – HD konieczne u 2 osób (10,5% vs. 13,0% wśród pacjentów bez cukrzycy); kobiety – 6, dializowana 1 pacjentka (16,7% vs. 10,9%); mężczyźni – 13, HD u 1 chorego (7,7% vs. 14,5%).

Zbyt mała liczba chorych w poszczególnych podgrupach uniemożliwiła przedstawienie wiarygodnej analizy statystycznej wpływu wybranych, ważnych rokowniczo zdarzeń, na konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w okresie obserwacji ambulatoryjnej.

#### 4.2.4. Analiza przydatności wybranych skal oceny stanu chorych dla oceny rokowania odległego

Kolejnym analizowanym zagadnieniem była ocena statystyczna przydatności skal OSF, SPS, ATN-ISI dla określenia rokowania odległego u chorych po przebytej ONN.

Średnia punktacja w poszczególnych skalach obiektywnej oceny stanu ciężkości chorych, obliczona w chwili rozpoznania ONN wynosiła odpowiednio: OSF –  $1,8 \pm 0,9$ ; SPS –  $1,9 \pm 1,2$ ; ATN –  $2,5 \pm 1,3$  punktu.

Wśród kobiet, dla poszczególnych skal: OSF, SPS i ATN-ISI odpowiednie wartości wynosiły:  $2,0 \pm 1,0$ ;  $2,1 \pm 1,2$ ;  $2,1 \pm 1,4$  punktu. Dla mężczyzn zanotowano odpowiednio następujące wyniki:  $1,6 \pm 0,8$ ;  $1,7 \pm 1,1$ ;  $2,7 \pm 1,2$  punktu.

Dla poszczególnych skal oceny stanu ciężkości ilość pacjentów w podgrupach z odpowiednią liczbą punktów zawarto w tabelach 39 – 47. Wybrane wizualizacje przedstawiono na rycinach 7 – 9. Szczegółowy opis zasad przyznawania chorym punktów w poszczególnych skalach oceny stanu klinicznego zawarto w Aneksie.

**Tab. 39. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali OSF**

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
1	62	48,9
2	36	28,3
3	20	15,7
4	9	7,1

**Tab. 40. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali SPS**

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	12	9,4
1	40	31,5
2	43	33,9
3	16	12,6
4	14	11,0
5	2	1,6

Tab. 41. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali ATN-ISI

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	4	3,1
1	26	20,5
2	40	31,5
3	32	25,2
4	13	10,2
5	11	8,7
6	1	0,8

Tab. 42. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali OSF w grupie kobiet

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
1	21	40,5
2	14	26,9
3	11	21,1
4	6	11,5

Tab. 43. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali SPS w grupie kobiet

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	2	3,8
1	17	32,8
2	15	28,9
3	10	19,2
4	6	11,5
5	2	3,8

Tab. 44. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali ATN-ISI w grupie kobiet

Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	4	7,7
1	15	28,9
2	15	28,9
3	11	21,1
4	1	1,9
5	6	11,5
6	0	0,0

Tab. 45. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali OSF w grupie mężczyzn

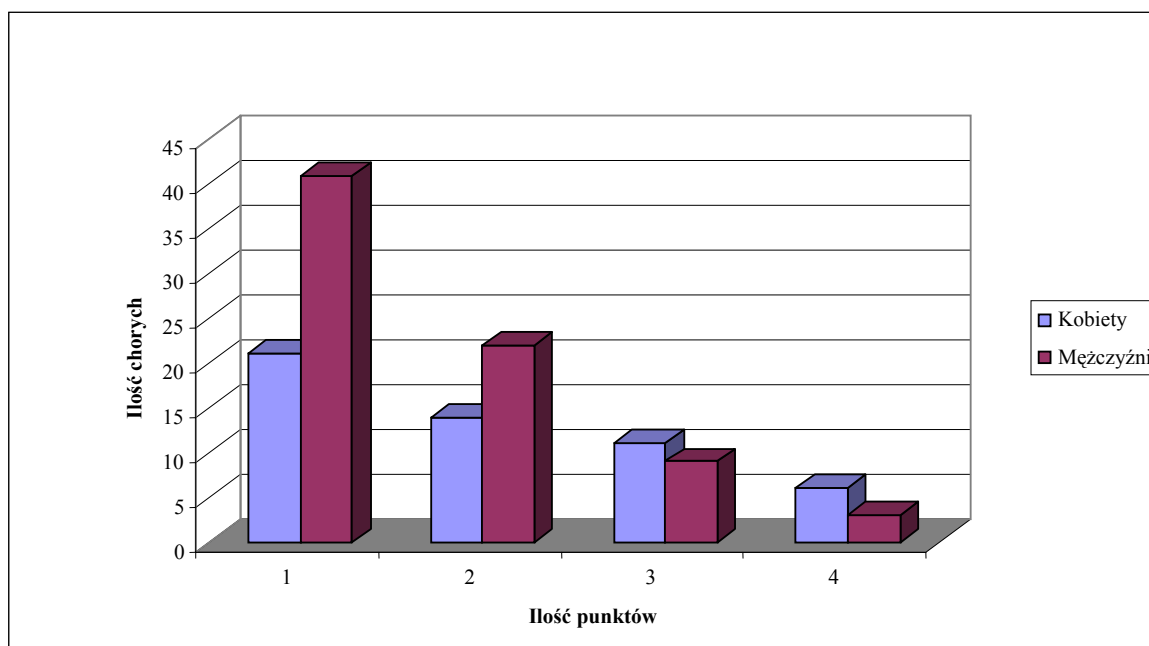
Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
1	41	54,7
2	22	29,3
3	9	12,0
4	3	4,0

Tab. 46. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali SPS w grupie mężczyzn

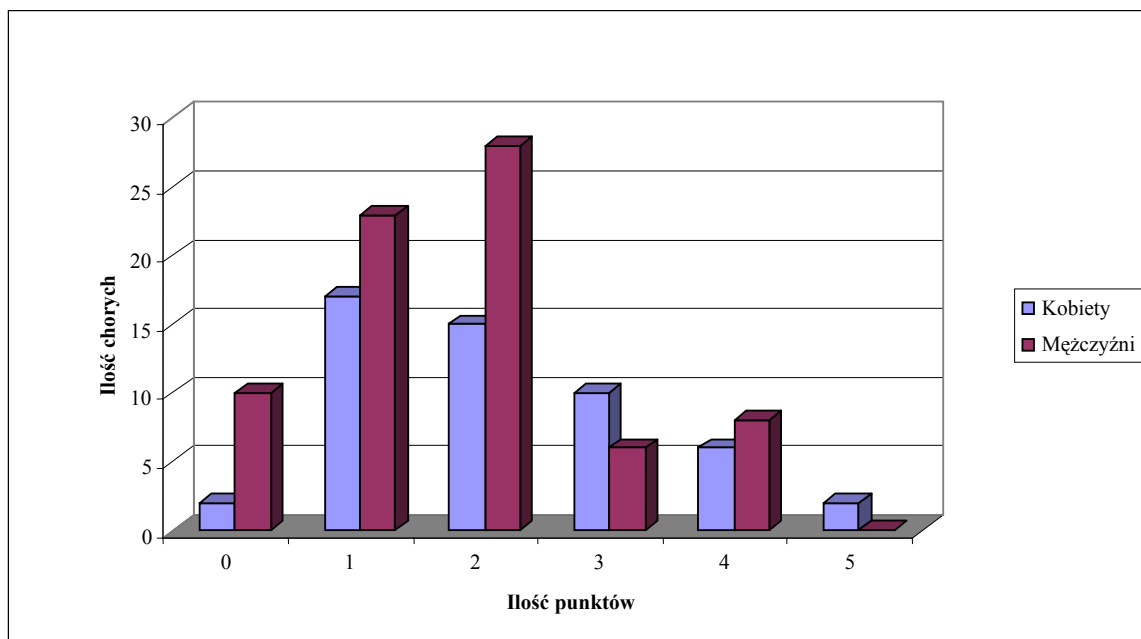
Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	10	13,3
1	23	30,7
2	28	37,3
3	6	8,0
4	8	10,7
5	0	0,0

Tab. 47. Ocena stanu chorych w chwili wystąpienia ONN w skali ATN-ISI w grupie mężczyzn

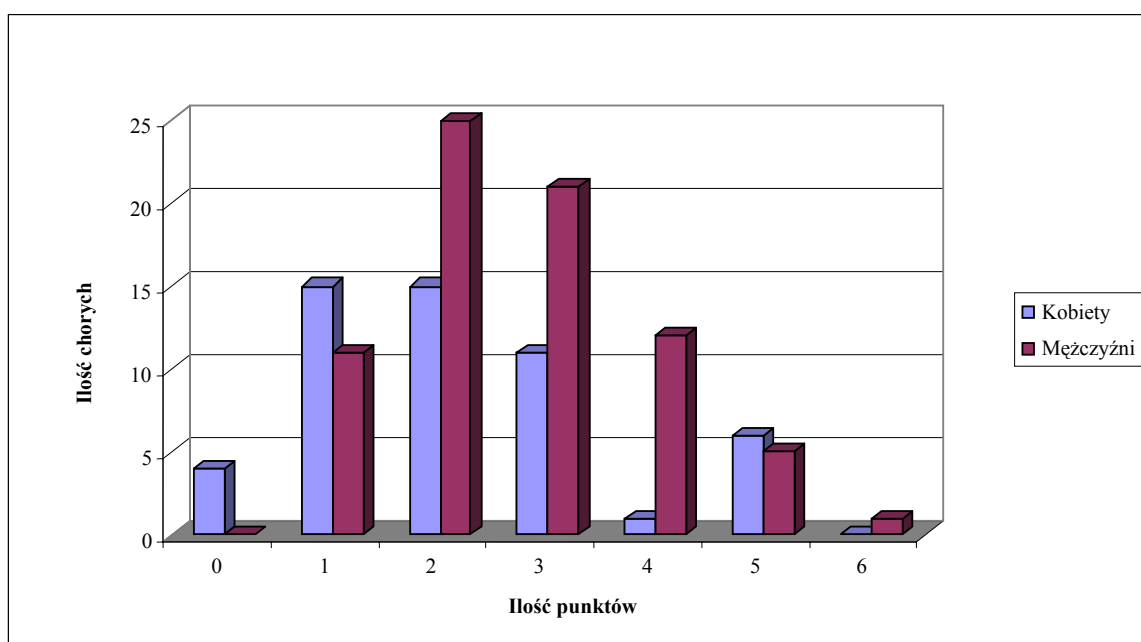
Liczba uzyskanych punktów	Liczba chorych	Odsetek chorych
0	0	0,0
1	11	14,7
2	25	33,3
3	21	28,0
4	12	16,0
5	5	6,7
6	1	1,3



Ryc. 7. Porównanie punktacji w skali OSF u kobiet i mężczyzn



Ryc. 8. Porównanie punktacji w skali SPS u kobiet i mężczyzn



Ryc. 9. Porównanie punktacji w skali ATN-ISI u kobiet i mężczyzn

W dalszej analizie badano wpływ punktacji w poszczególnych skalach obiektywnej oceny stanu chorych na śmiertelność badanych chorych oraz w grupie kobiet i mężczyzn. Wyniki przedstawiono w tabelach 48 – 56 i na rycinach 10 – 12.



Tab. 48. Ocena stanu chorych w skali OSF a śmiertelność w całej badanej grupie

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1	49	13	21,0
2	22	14	38,9
3	13	7	35,0
4	4	5	55,6

Tab. 49. Ocena stanu chorych w skali OSF a śmiertelność w grupie kobiet

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1	19	2	9,5
2	9	5	35,7
3	7	4	36,4
4	3	3	50,0

Tab. 50. Ocena stanu chorych w skali OSF a śmiertelność w grupie mężczyzn

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
1	30	11	26,8
2	13	9	40,9
3	6	3	33,3
4	1	2	66,7

Tab. 51. Ocena stanu chorych w skali SPS a śmiertelność w całej badanej grupie

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	12	0	0,0
1	30	10	25,0
2	28	15	34,9
3	11	5	31,2
4	7	7	50,0
5	0	2	100,0

Tab. 52. Ocena stanu chorych w skali SPS a śmiertelność wśród kobiet

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	2	0	0,0
1	14	3	17,6
2	11	4	26,7
3	8	2	20,0
4	3	3	50,0
5	0	2	100,0

Tab. 53. Ocena stanu chorych w skali SPS a śmiertelność wśród mężczyzn

Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	10	0	0,0
1	16	7	30,4
2	17	11	39,3
3	3	3	50,0
4	4	4	50,0
5	0	0	-

Tab. 54. Ocena stanu chorych w skali ATN-ISI a śmiertelność w całej badanej grupie

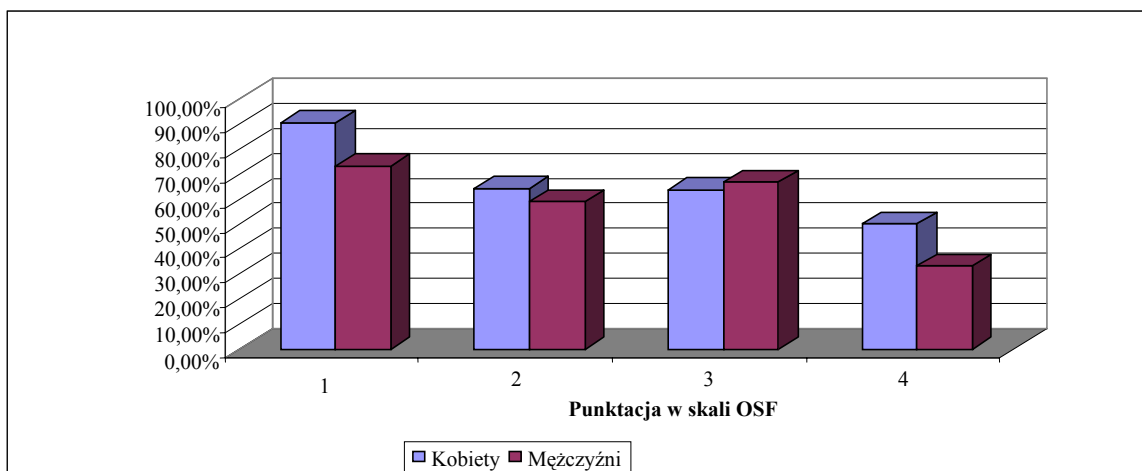
Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	4	0	0,0
1	23	3	11,5
2	28	12	30,0
3	22	10	31,3
4	7	6	46,2
5	4	7	63,6
6	0	1	100,0

Tab. 55. Ocena stanu chorych w skali ATN-ISI a śmiertelność wśród kobiet

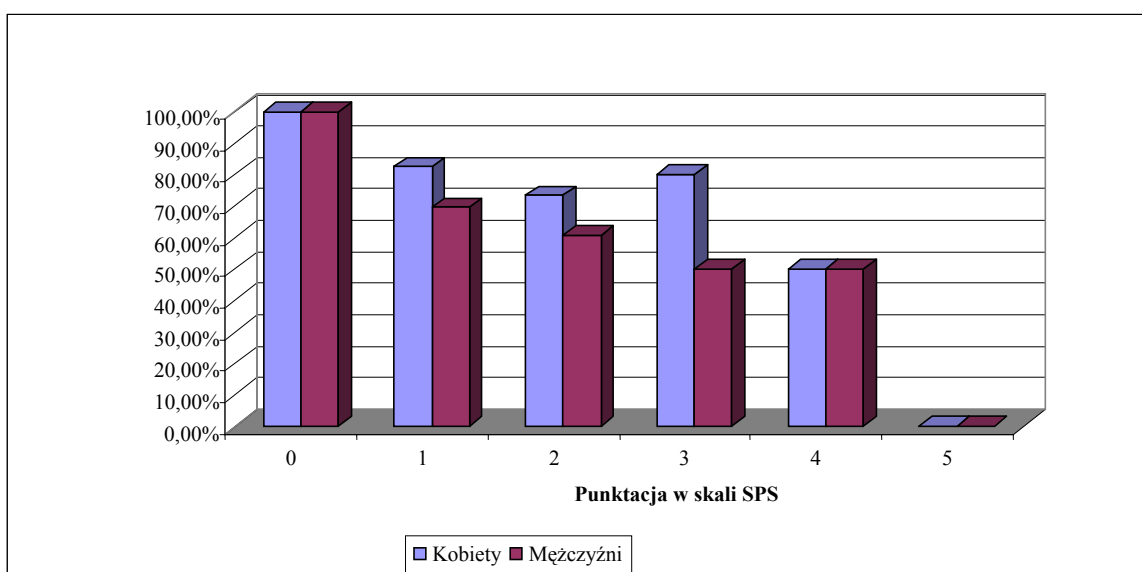
Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	4	0	0,0
1	12	3	20,0
2	11	4	26,7
3	10	1	9,1
4	0	1	100,0
5	1	5	83,3
6	0	0	-

Tab. 56. Ocena stanu chorych w skali ATN-ISI a śmiertelność w grupie mężczyzn

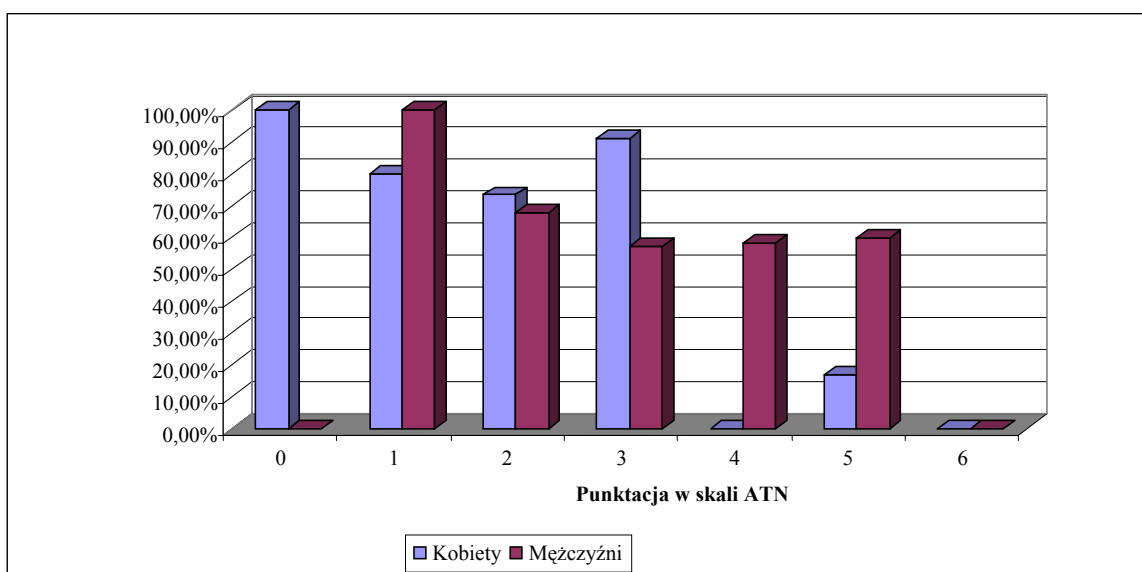
Liczba uzyskanych punktów	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
0	0	0	-
1	11	0	0,0
2	17	8	32,0
3	12	9	42,9
4	7	5	41,7
5	3	2	40,0
6	0	1	100,0



Ryc. 10. Odsetek przeżycia mężczyzn i kobiet w zależności od punktacji w skali OSF



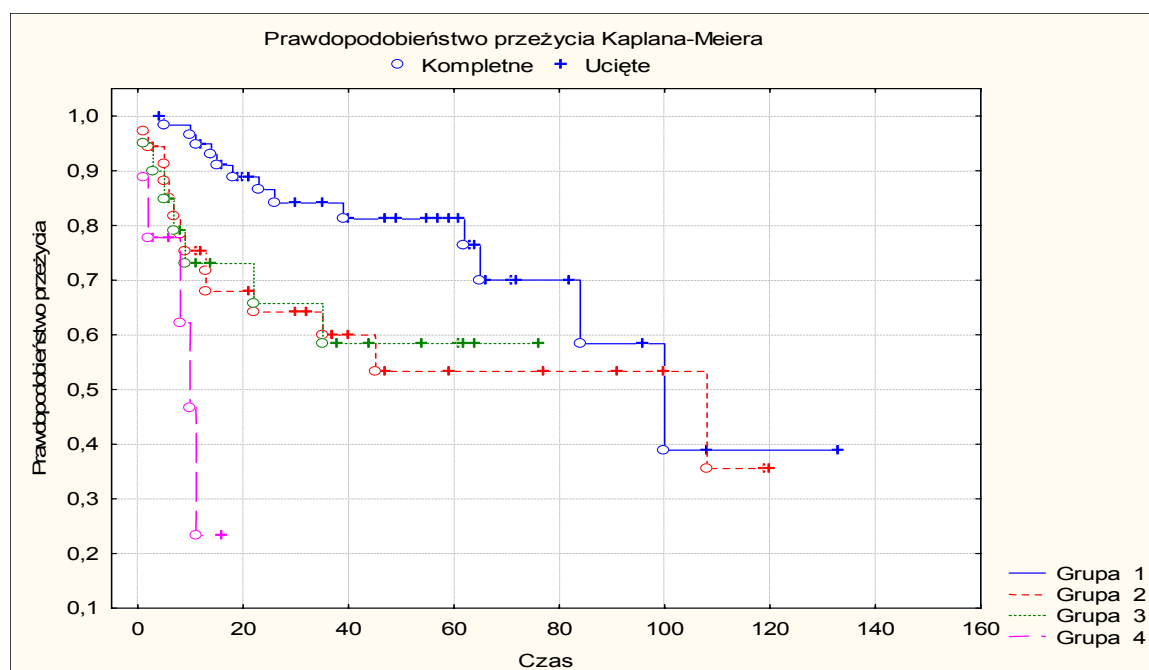
Ryc. 11. Odsetek przeżycia mężczyzn i kobiet w zależności od punktacji w skali SPS



Ryc. 12. Odsetek przeżycia mężczyzn i kobiet w zależności od punktacji w skali ATN-ISI

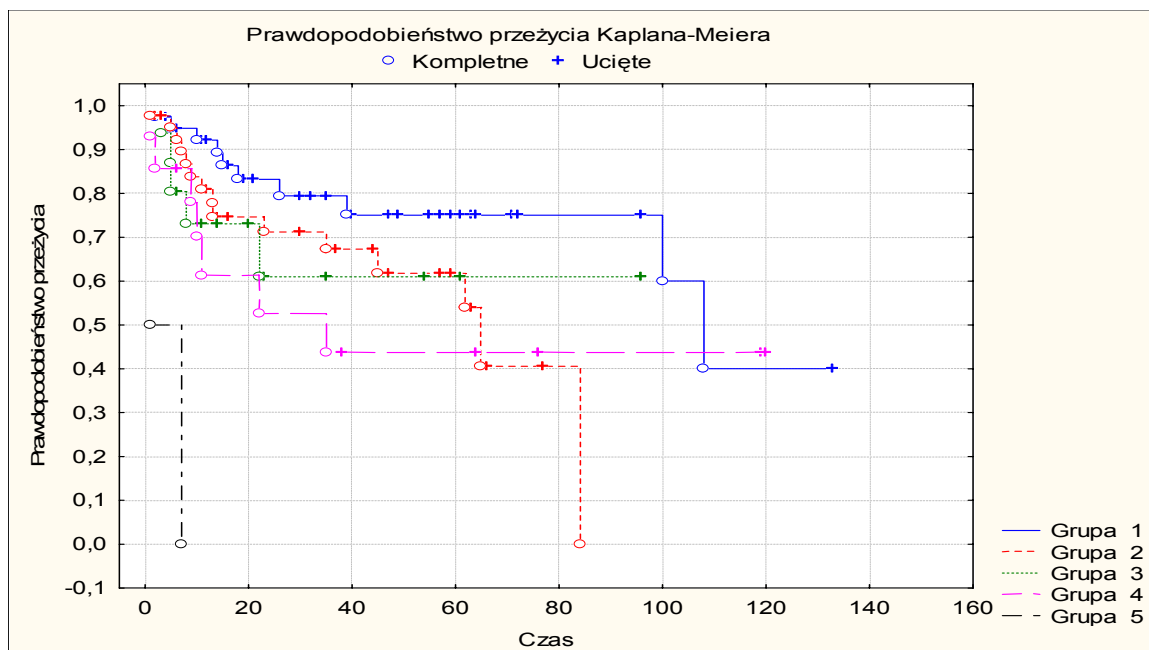
Porównanie wartości  $\chi_e^2$  do wartości progowej wykazało istnienie zależności pomiędzy punktacją obliczoną w chwili wystąpienia ONN, a śmiertelnością w okresie obserwacji dla skali SPS w całej badanej grupie ( $\chi_e^2 - 13,247$ ; wartość progowa – 11,07), ATN-ISI w całej badanej grupie ( $\chi_e^2 - 15,596$ ; wartość progowa – 12,59) oraz u kobiet ( $\chi_e^2 - 17,804$ ; wartość progowa – 12,59). Siłę związku określono jako niską dla skal SPS i ATN-ISI w całej badanej grupie oraz umiarkowaną dla ATN-ISI w grupie kobiet.

Analiza przebiegu krzywych przeżycia wykazała zależność pomiędzy wysokością punktacji a śmiertelnością w całej badanej grupie. Zależność ta była najlepiej widoczna dla chorych ze skrajnymi wartościami punktowej oceny stanu ciężkości chorych (ryciny 13 – 15).



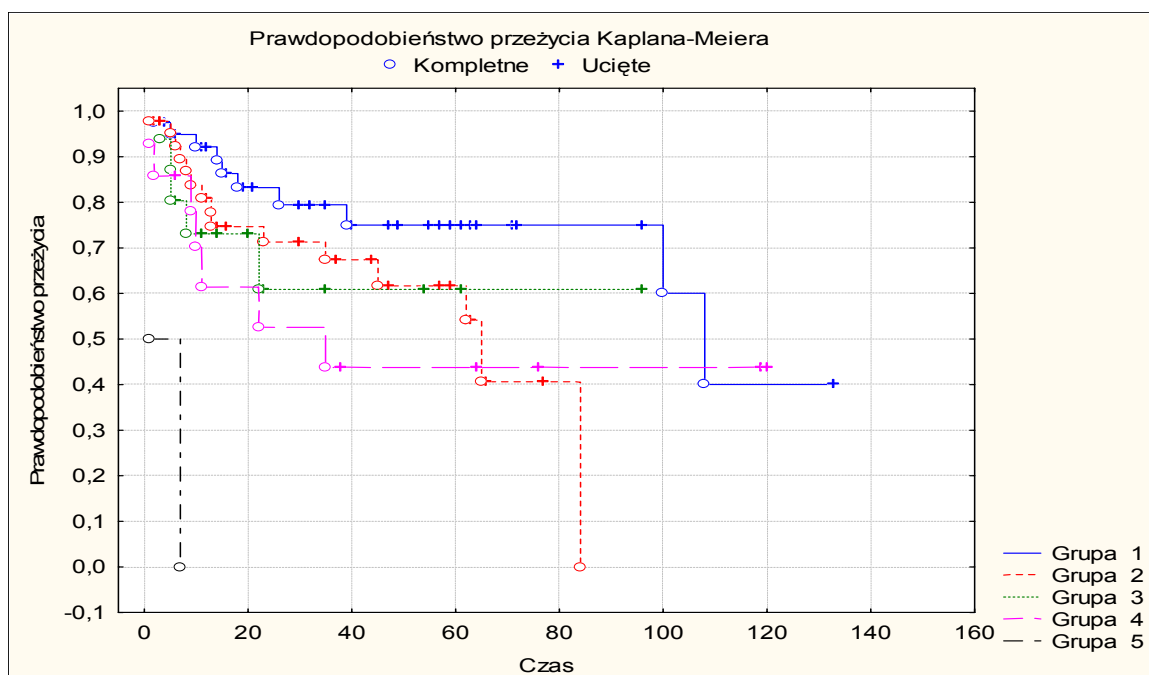
Grupa 1 – 1 punkt w skali OSF; ...; Grupa 4 – 4 punkty w skali oceny OSF

**Ryc. 13. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od liczby punktów uzyskanych w skali OSF**



Grupa 1 – 1 punkt w skali SPS; ...; Grupa 5 – 5 punktów w skali oceny SPS

**Ryc. 14.** Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od liczby punktów uzyskanych w skali SPS



Grupa 1 – 1 punkt w skali ATN; ...; Grupa 5 – 5 punktów w skali oceny ATN

**Ryc. 15.** Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od liczby punktów uzyskanych w skali ATN-ISI

Wpływ uzyskanej punktacji w poszczególnych skalach obiektywnej oceny stanu chorych, na konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia dializacyjnego przedstawiono w tabelach 57 – 65.

**Tab. 57. Wartość uzyskanej punktacji w skali OSF a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – ogółem**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
1	55	7	11,3
2	31	5	13,9
3	18	2	10,0
4	7	2	22,2

**Tab. 58. Wartość uzyskanej punktacji w skali OSF a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – kobiety**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
1	20	1	4,8
2	12	2	14,3
3	10	1	9,1
4	4	2	33,3

**Tab. 59. Wartość uzyskanej punktacji w skali OSF a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – mężczyźni**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
1	35	6	14,6
2	19	3	13,6
3	8	1	11,1
4	3	0	0,0

**Tab. 60. Wartość uzyskanej punktacji w skali SPS a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – ogółem**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	10	2	16,7
1	36	4	10,0
2	36	7	16,3
3	15	1	6,2
4	12	2	14,3
5	2	0	0,0

**Tab. 61. Wartość uzyskanej punktacji w skali SPS a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – kobiety**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	2	0	0,0
1	15	2	11,8
2	14	1	6,7
3	9	1	10,0
4	4	2	33,3
5	2	0	0,0

**Tab. 62. Wartość uzyskanej punktacji w skali SPS a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – mężczyźni**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	8	2	20,0
1	21	2	8,7
2	22	6	21,4
3	6	0	0,0
4	8	0	0,0
5	0	0	-

**Tab. 63. Wartość uzyskanej punktacji w skali ATN-ISI a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – ogółem**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	4	0	0,0
1	22	4	15,4
2	34	6	15,0
3	29	3	9,4
4	12	1	7,7
5	9	2	18,2
6	1	0	0,0

**Tab. 64. Wartość uzyskanej punktacji w skali ATN-ISI a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – kobiety**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	4	0	0,0
1	13	2	13,3
2	14	1	6,7
3	10	1	9,1
4	1	0	0,0
5	4	2	33,3
6	0	0	-

**Tab. 65. Wartość uzyskanej punktacji w skali ATN-ISI a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego – mężczyźni**

Liczba uzyskanych punktów	Bez HD	Wymagający HD	Odsetek chorych HD
0	0	0	-
1	9	2	18,2
2	20	5	20,0
3	19	2	9,5
4	11	1	8,3
5	5	0	0,0
6	1	0	0,0

W żadnej z analizowanych podgrup nie wykazano istnienia zależności pomiędzy punktacją w skalach obiektywnej oceny stanu chorych w chwili wystąpienia ONN a koniecznością rozpoczęcia dializ w okresie obserwacji. Najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy punktacją w skali OSF w grupie kobiet, SPS określoną u mężczyzn a badanym punktem końcowym. Odpowiednie wartości wyniosły:  $\chi_e^2 - 3,905$  i  $5,704$  przy wartości progowej –  $7,815$  i  $11,07$ .

#### **4.2.5. Analiza wpływu wystąpienia oligoanurycznej, nieoligoanurycznej bądź poliurycznej postaci ONN na rokowanie odległe**

Wielkość diurezy w chwili wystąpienia niewydolności nerek jest ważnym czynnikiem określającym rokowanie wczesne chorych z ONN. Poniżej podano wyniki analizy dotyczącej chorych z różnymi postaciami ONN w aspekcie rokowania odległego.

Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, aż u 95 (74,8%) stwierdzono oligoanuryczną postać ONN. U 23 chorych (18,1%) stwierdzono ONN przebiegającą bez oligoanurii. U 9 pacjentów (7,1%) stwierdzono jej postać poliuryczną (rycina 16). Średnia czasu występowania oligoanurii wyniosła  $5,0 \pm 6,2$  dni, z wartością maksymalną 31 dni.

W poszczególnych grupach rozkład tej zmiennej przedstawiał się następująco:

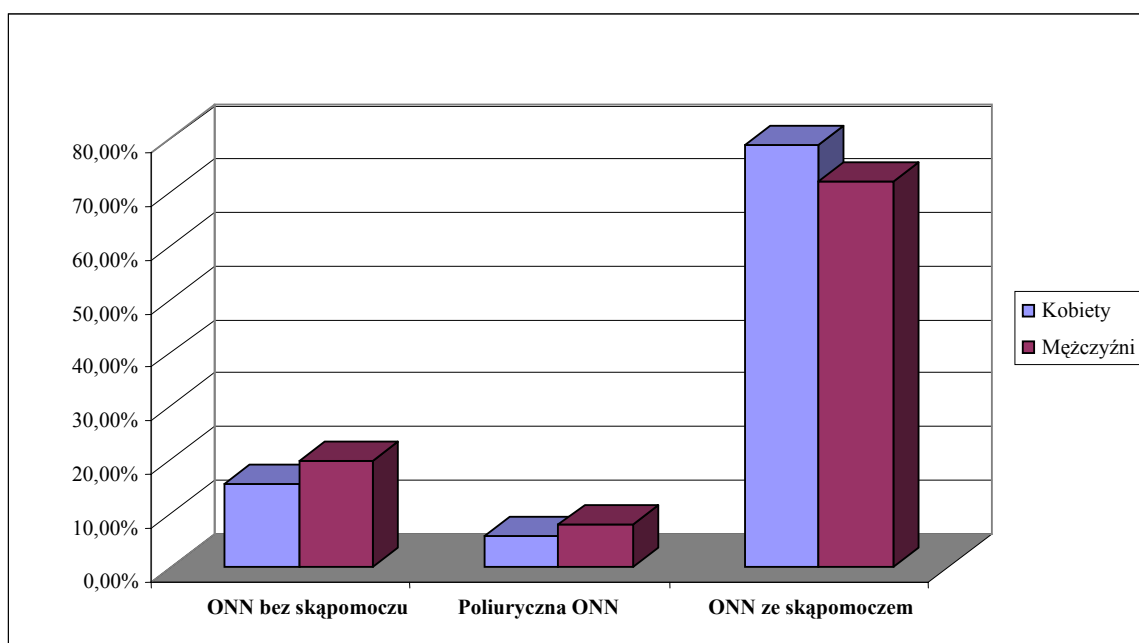
##### **A. Kobiety:**

- średnia trwania oligoanurii –  $5,2 \pm 6,2$  dni (wartość maksymalna – 31),
- oligoanuryczna postać ONN – 41 pacjentek (78,8% populacji kobiet),
- ONN bez oligoanurii – 8 chorych (15,4%),
- poliuryczna postać ONN – 3 (5,8%).



## B. Mężczyźni:

- średnia trwania oligoanurii –  $4,9 \pm 6,2$  dni (wartość maksymalna – 30),
- oligoanuryczna postać ONN – 54 pacjentów (72,0% populacji mężczyzn),
- ONN bez oligoanurii – 15 chorych (20,0%),
- poliuryczna postać ONN – 6 (8,0%).



Ryc. 16. Odsetek występowania oligoanurycznej i nieoligoanurycznej postaci ONN w badanej grupie

Wyniki porównania śmiertelności w całej badanej grupie oraz wśród kobiet i mężczyzn w zależności od postaci ONN (nieoligoanurycznej i oligoanurycznej) oraz czasu trwania oligoanurii przedstawiono w tabelach 66 – 68.

Tab. 66. Wpływ postaci ONN oraz czasu trwania oligoanurii na śmiertelność badanej grupy

Czas trwania oligoanurii (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
Poliuria	8	1	11,1
Bez oligoanurii	19	4	17,4
1 – 8	48	24	33,3
9 – 16	9	4	30,7
17 – 24	3	5	62,5
25 – 32	1	1	50,0

Tab. 67. Wpływ postaci ONN oraz czasu trwania oligoanurii na śmiertelność w grupie kobiet

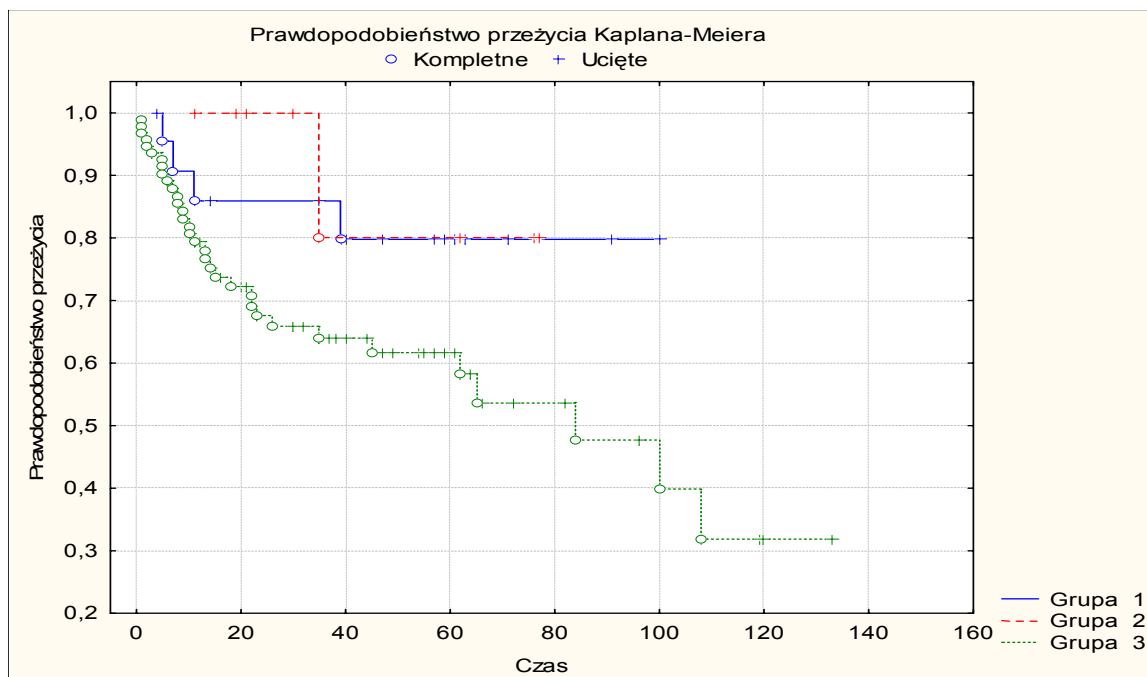
Czas trwania oligoanurii (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
Poliuria	2	0	0,0
Bez oligoanurii	8	1	11,1
1 – 8	23	8	25,8
9 – 16	4	2	33,3
17 – 24	1	2	66,7
25 – 32	0	1	100,0

Tab. 68. Wpływ postaci ONN oraz czasu trwania oligoanurii na śmiertelność w grupie mężczyzn

Czas trwania oligoanurii (zakres)	Żyje	Zmarło	Odsetek zmarłych
Poliuria	6	1	14,3
Bez oligoanurii	11	3	21,4
1 – 8	25	16	39,0
9 – 16	5	2	28,6
17 – 24	2	3	60,0
25 – 32	1	0	0,0

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej nie wykazało istnienia zależności pomiędzy występowaniem oligoanurycznej postaci ONN, czasem jej trwania a śmiertelnością w okresie obserwacji.

Jednak analiza przebiegu krzywych *Kaplana-Meiera* dla chorych z oligoanuryczną i nieoligoanuryczną postacią ONN wykazała istnienie istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu chorych na korzyść pacjentów z zachowaną diurezą. Była ona szczególnie dobrze widoczna przy porównaniu chorych z ONN przebiegającą ze skąpomoczem z chorymi, u których wystąpił wielomocz (rycina 17).



Grupa 1 – ONN bez oligoanurii; Grupa 2 – poliuryczna ONN; Grupa 3 – oligoanuryczna ONN

**Ryc. 17.** Prawdopodobieństwa Kaplana-Meiera dla różnych postaci ONN (w zależności od wielkości diurezy)

Badano również związek pomiędzy występowaniem różnych postaci ONN (wielkość diurezy) i czasem jej trwania a koniecznością rozpoczęcia leczenia dializami w okresie obserwacji ambulatoryjnej. Wyniki przedstawiono w tabelach 69 – 71.

**Tab. 69.** Postać ONN i czas jej trwania a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia HD – cała grupa

Czas trwania oligoanurii (zakres)	Brak HD	HD	Odsetek chorych dializowanych
Poliuria	7	2	22,2
Bez oligoanurii	21	2	8,7
1 – 8	65	7	9,7
9 – 16	11	2	15,4
17 – 24	6	2	25,0
25 – 32	1	1	50,0

**Tab. 70. Postać ONN i czas jej trwania a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia HD – kobiety**

Czas trwania oligoanurii (zakres)	Brak HD	HD	Odsetek chorych dializowanych
Poliuria	2	0	0,0
Bez oligoanurii	8	1	11,1
1 – 8	29	2	6,5
9 – 16	5	1	16,7
17 – 24	2	1	33,3
25 – 32	0	1	100,0

**Tab. 71. Postać ONN i czas jej trwania a konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia HD – mężczyźni**

Czas trwania oligoanurii (zakres)	Brak HD	HD	Odsetek chorych dializowanych
Poliuria	5	2	28,6
Bez oligoanurii	13	1	7,1
1 – 8	36	5	12,2
9 – 16	6	1	14,3
17 – 24	4	1	20,0
25 – 32	1	0	0,0

W żadnym przypadku nie wykazano istnienia zależności pomiędzy rodzajem ONN i czasem trwania oligoanurii a koniecznością rozpoczęcia dializ w okresie obserwacji. Najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami w odniesieniu do całej badanej populacji ( $\chi_e^2 - 5,366$  przy wartości progowej – 11,07).

#### **4.2.6. Analiza stopnia wydolności nerek mierzonej jako eGFR w różnych okresach obserwacji i jej wpływu na rokowanie odległe**

Tematem dalszej analizy statystycznej była ocena czynności nerek (mierzonej jako eGFR) w okresie przed wystąpieniem ONN, w chwili wypisu i w czasie obserwacji ambulatoryjnej (powypisowej) i jej wpływ na rokowanie odległe.

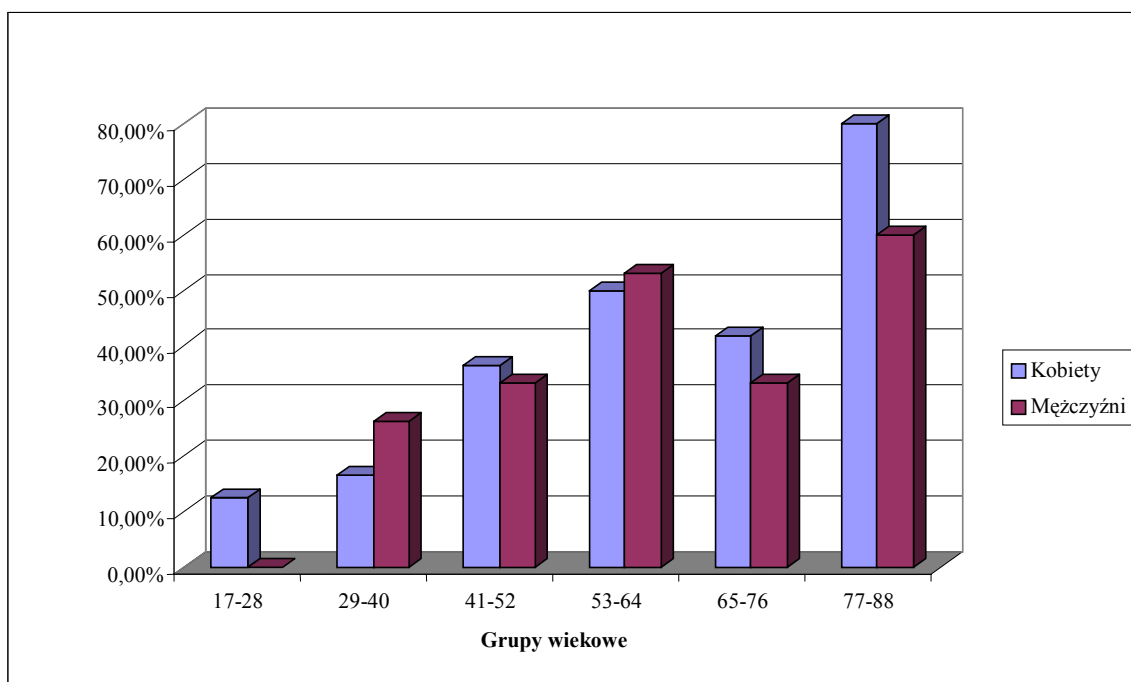
Upośledzenie funkcji nerek przed epizodem ONN stwierdzono u 46 osób, co stanowiło 36,2% analizowanej grupy. Liczbę przypadków występowania upośledzenia funkcji w poszczególnych podgrupach wiekowych przedstawiono w tabelach 72 i 73 oraz na rycinie 18.

**Tab. 72. Funkcja nerek przed incydem ONN u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	Prawidłowa funkcja nerek	Upośledzona funkcja nerek
17 – 28	8	7	1
29 – 40	6	5	1
41 – 52	11	7	4
53 – 64	10	5	5
65 – 76	12	7	5
77 – 88	5	1	4

**Tab. 73. Funkcja nerek przed incydem ONN u mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych**

Wiek od – do (zakres)	Liczba chorych	Prawidłowa funkcja nerek	Upośledzona funkcja nerek
17 – 28	7	7	0
29 – 40	19	14	5
41 – 52	12	8	4
53 – 64	17	8	9
65 – 76	15	10	5
77 – 88	5	2	3



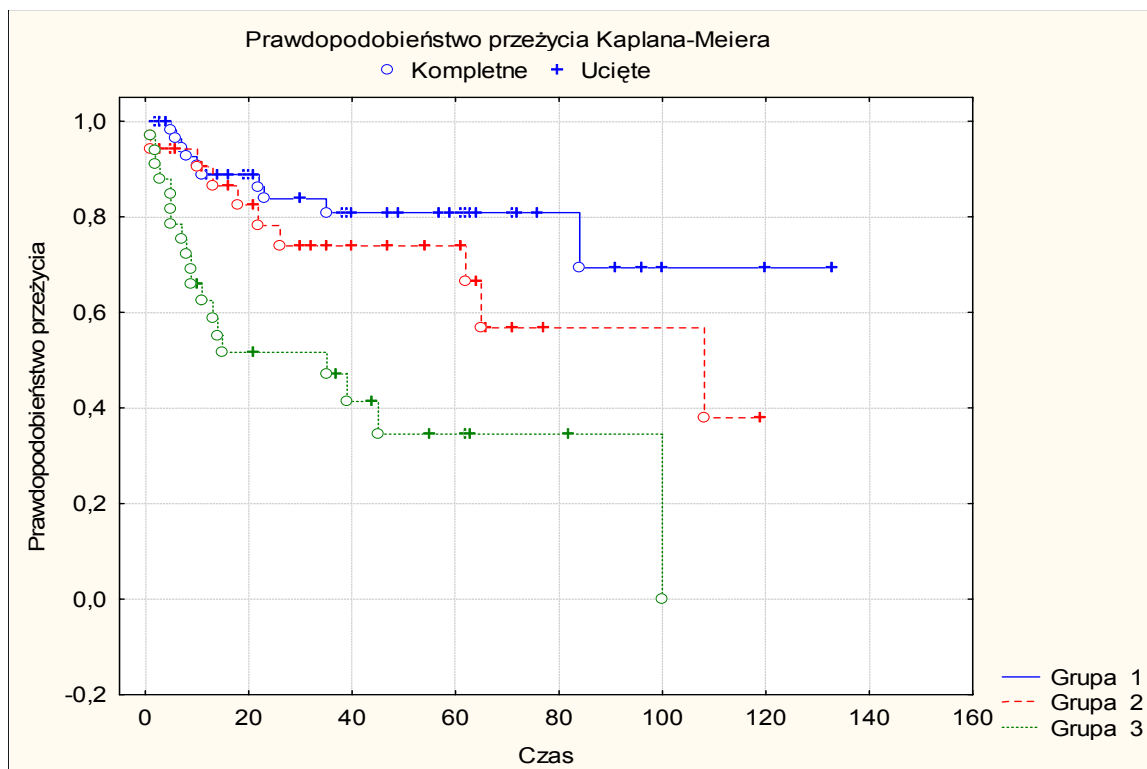
**Ryc. 18. Odsetek pacjentów z upośledzoną funkcją nerek przed epizodem ONN w poszczególnych grupach wiekowych**

Oceniając zależność pomiędzy stopniem wydolności nerek w chwili wypisu a śmiertelnością w czasie obserwacji stwierdzono:

- w grupie I (eGFR > 75 ml/min):
  - a) ogółem: 60 osób; zgon – 10 pacjentów (16,7%);
  - b) kobiety: 20 pacjentek; zgon – 1 (5,0%);
  - c) mężczyźni: 40 pacjentów; zgon – 9 (22,5%).
- w grupie II (eGFR > 21 < 74 ml/min):
  - a) ogółem: 34 osoby; zgon – 10 (29,4%);
  - b) kobiety: 16; zgon – 2 (12,5%);
  - c) mężczyźni: 18; zgon – 8 (44,4%).
- w grupie III (eGFR < 20 ml/min):
  - a) ogółem: 33 osoby; zgon – 19 (57,6%);
  - b) kobiety: 16; zgon – 11 (68,7%);
  - c) mężczyźni: 17; zgon – 8 (47,1%).

Dokładna analiza statystyczna wykazała istnienie zależności pomiędzy stopniem wydolności nerek określonym w chwili wypisu po epizodzie ONN a śmiertelnością w okresie obserwacji w całej badanej grupie i u kobiet. Odpowiednie wartości  $\chi_e^2$  dla wymienionych grup wynosiły odpowiednio: 16,782 i 20,805, przy wartości progowej – 5,991. Siłę związku określono jako bliską umiarkowanej w całej grupie oraz wysoką u kobiet (odpowiednio  $V$  – 0,364 i 0,633).

Porównanie przebiegu krzywych przeżycia chorych z różnym stopniem upośledzenia wydolności nerek w chwili wypisu, wykazało istnienie istotnej statystycznie różnicy. Była ona najlepiej wyrażna przy porównaniu grupy I z III (rycina 19).



Grupa 1 – eGFR > 75 ml/min; Grupa 2 – eGFR > 21 < 74 ml/min; Grupa 3 – eGFR < 20 ml/min

**Ryc. 19. Przebieg krzywych przeżycia Kaplana-Meiera u badanych chorych w zależności od stopnia wydolności nerek w momencie wypisu (czas w miesiącach)**

Na podstawie oznaczanych w czasie wizyt ambulatoryjnych parametrów biochemicznych i przyjętych kryteriów podziału oceniono zależność pomiędzy stopniem wydolności nerek (mierzonym jako eGFR) a śmiertelnością w okresie obserwacji stwierdzając:

- w grupie I (eGFR > 75 ml/min):
  - a) ogółem: 88 osób; zgon – 14 pacjentów (15,9%);
  - b) kobiety: 35 pacjentek; zgon – 2 (5,7%);
  - c) mężczyźni: 53 pacjentów; zgon – 12 (22,6%).
- w grupie II (eGFR > 21 < 74 ml/min):
  - a) ogółem: 16 osoby; zgon – 10 (62,5%);
  - b) kobiety: 7; zgon – 4 (57,1%);
  - c) mężczyźni: 9; zgon – 6 (66,7%).
- w grupie III (eGFR < 20 ml/min):
  - a) ogółem: 23 osoby; zgon – 15 (65,2%);
  - b) kobiety: 10; zgon – 8 (80,0%);
  - c) mężczyźni: 13; zgon – 7 (53,8%).

Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej wykazało istnienie wyraźnej statystycznie zależności pomiędzy stopniem wydolności nerek w okresie obserwacji ambulatoryjnej a śmiertelnością. Odpowiednie wartości testu  $\chi_e^2$  dla całej badanej grupy oraz osobno dla mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio: 29,530; 9,688 i 25,570, przy wartości progowej – 5,991. Siłę związku obliczoną za pośrednictwem współczynnika *V Cramera* określono jako bliską umiarkowanej w grupie mężczyzn, umiarkowaną w całej grupie oraz wysoką wśród kobiet (odpowiednio *V* – 0,359; 0,482; 0,701).



## 5. DYSKUSJA

Można by przypuszczać, że po blisko 90-ciu latach od opisanego po raz pierwszy przypadku ostrej niewydolności nerek stanowi ona dobrze poznany, wieloetiologiczny zespół chorobowy obserwowany u najcięższych chorych i wpływający znacząco na ich rokowanie [27, 41, 45, 56, 57, 58, 90, 103, 174]. Nadal jednak próba podania uniwersalnej definicji ONN (z uwagi na ich mnogość) przysparza wiele problemów. Każda ze współcześnie funkcjonujących w nomenklaturze medycznej definicji była lub jest na swój sposób niedoskonała, co w praktyce zmusiło badaczy do prób ich usystematyzowania [17, 174]. Ilość przytoczonych we wstępie pracy definicji i podziałów ONN dobitnie świadczy o braku tej jednej, uniwersalnej [225]. Kolejnym współczesnym problemem staje się wiarygodne określenie epidemiologicznej skali częstości występowania ONN, która różni się nie tylko w zależności od postaci ONN, wieku badanej populacji, miejsca jej wystąpienia (szpitalna, pozaszpitalna), ale także regionu geograficznego [19, 90, 120, 121, 137, 162, 163, 178, 194, 218, 219, 259]. Paradoxem towarzyszącym ONN nadal pozostaje fakt, iż pomimo olbrzymiego postępu medycyny, od blisko dwóch dekad, szczególnie w przypadkach ONN w przebiegu MOF, posocznicy czy ostrego zapalenia trzustki notuje się stałą i wysoką śmiertelność, dochodzącą nawet do 90% [34, 35, 45, 84, 105, 106, 162, 163, 174, 237, 260]. Na szczęście zdecydowaną poprawę rokowania obserwuje się w przypadkach ONN wnikającej choroby ginekologiczno-położniczej, urologicznej, czy internistycznej. Współcześnie stosunkowo dobrze poznany element ONN jest jej patomechanizm, określony dość dokładnie również na poziomie ultrastrukturalnym i czynnościowym, co jednak nie przekłada się na możliwości skuteczniejszej profilaktyki i leczenia. Dużym wyzwaniem dla leczących pozostaje diagnostyka różnicowa różnych postaci ONN, zarówno kliniczna jak i biochemiczna. Pomimo dostępności wielu badań, wnioskowanie o typie niewydolności na podstawie jednego tylko wyniku ma nadal charakter wyłącznie spekulacyjny [40, 138, 174]. Jeszcze bardziej złożonym problemem staje się leczenie chorych z ONN, zarówno zachowawcze jak i dializacyjne. Dotyczy to zarówno klasycznych metod farmakologicznych klasycznych (np. lekami moczopędnymi, inotropowymi), jak i z pogranicza eksperymentalnych (m. innymi wzrostowymi czynnikami stymulującymi). Panuje jednak powszechna zgoda, że najważniejszymi są działania profilaktyczne, co podkreślono m. innymi w pracy *Pruchnickiego i Dasty* [211,

212]. Celowane leczenie farmakologiczne ONN ma więc na razie charakter raczej drugorzędny i przynosi dobre, tzn. udowodnione efekty tylko w nielicznych i wybranych przypadkach [5, 145, 211, 212]. Brak jest również dostatecznej ilości badań randomizowanych, które mogłyby pomagać klinicyście w wyborze najbardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia dializacyjnego – a te, które są dostępne – często dostarczają rozbieżnych informacji. Przyjmuje się jednak, że dializoterapia chorych z ONN powinna być zindywidualizowana i dopasowywana do stanu pacjenta [18, 20, 26, 31, 34, 48, 52, 59, 62, 63, 70, 77, 105, 106, 142, 145, 174]. Również nowsze techniki dializacyjne mogą przyczyniać się do poprawy rokowania w tej grupie chorych [5, 76, 124, 125, 126, 174, 226]. Eksperymentalne wprowadzenie do leczenia nerkozastępczego tzw. biologicznej sztucznej nerki (RAD) może być tego dobrym przykładem, niestety, wyniki badań nad zastosowaniem tego urządzenia u chorych z ONN w przebiegu posocznicy nie są jednoznaczne (badania kliniczne fazy II) [124]. Jeszcze gorzej przedstawia się sprawa zasad i kryteriów oceny rokowania krótkoterminowego i długoterminowego [27, 45, 93, 110, 165, 174]. Jak już wspomniano we wstępie pracy i rozdziale opisującym metodykę, granicę czasową w tej pracy dla rokowania odległego ustalono na poziomie 30 i więcej dni od chwili wypisu po epizodzie ONN, chyba, że w czasie krótszym niż podany, doszło do ważnych z punktu widzenia statystyki medycznej zdarzeń (np. zgonu, ponownego epizodu ONN lub ponownego rozpoczęcia leczenia dializacyjnego). Nieco dokładniej w literaturze przedstawiono i określono niezależne czynniki wpływające na rokowanie krótkoterminowe i związaną z nimi wysoką śmiertelność [14, 16, 25, 34, 35, 37, 45, 58, 59, 60, 70, 73, 81, 84, 100, 110, 145, 150, 159, 162, 169, 176, 198, 219, 237, 272]. Zostały one omówiono w rozdziale 1.8.1., a związek ONN i wzrostu śmiertelności, w grupie chorych z niewydolnością wielonarządową jest bezdyskusyjny. W czasie ostatnich dwudziestu lat opisano znaczną liczbę różnych modeli statystycznych służących ocenie najciężej chorych z niewydolnością wielonarządową. Znakomita większość przyjęła się w intensywnej terapii i anestezjologii. Takiej ocenie mają służyć obiektywne skale jak APACHE (I, II, III), SAPS (I, II, III), OSF, MPM (I, II), ATN-ISI i inne [14, 16, 43, 45, 60, 110, 111, 128, 146, 174, 256]. Wydaje się także, że w przypadku oceny rokowania u chorych z przebyłą ONN, ocena stanu chorego na podstawie wymienionych skal w chwili wystąpienia ONN jest lepszym czynnikiem prognostycznym, niż taka sama w chwili przyjęcia, czy po 24 lub 48 godzinach [34, 42, 43, 56, 57, 59, 60, 64, 70, 110, 128, 145, 146, 159, 169, 174, 256]. Wydaje się, że nowsze skale oceny APACHE III, SAPS II i III, MPM II mają

większe znaczenie dla prognozowanie przebiegu klinicznego i rokowania krótkoterminowego, niż ich wersje poprzednie. Mogą być one również pomocne w podejmowaniu ważnych decyzji terapeutycznych. Wydaje się, że większość z nich może być użyteczna w ocenie pacjentów ze współistniejącą ONN [42, 43, 56, 57, 64, 145, 169, 174, 256]. Zdecydowanie gorzej przedstawia się problem jednoznacznej oceny rokowania odległego, która daleko wykracza poza określenie samych jego ram czasowych [14, 27, 93, 100, 153, 186]. Niejednorodność grupy chorych z ONN w chwili jej wystąpienia, brak możliwości standaryzacji pacjentów w okresie obserwacji po incydencie ONN sprawiają, że większość prac dotyczących tego aspektu ma charakter obserwacyjny, o trudnym wnioskowaniu na podstawie niskiej oceny siły istotności statystycznej.

Próba oceny niektórych czynników rokowniczych i ich wpływu na rokowanie odległe u chorych z przebytą ONN, będąca przedmiotem niniejszej pracy ma również charakter obserwacji retrospektywnej, która nie miała swojego odpowiednika w polskich warunkach w ubiegłych latach. Z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę wszystkich włączonych do badania chorych, jeszcze mniejszą w poszczególnych porównywanych podgrupach, wyciąganie wniosków na podstawie wyliczonych wyników, nawet tych statystycznie istotnych, powinno być bardzo ostrożne – chociaż upoważnia do pewnych uogólnień.

Grupa 127 chorych włączonych do badania wydaje się być reprezentatywną dla całej populacji chorych z rozpoznaną ONN. Znalazły się tutaj przypadki niewydolności w przebiegu zarówno schorzeń internistycznych, chirurgicznych, ginekologiczno-położniczych jak i urologicznych. Chociaż w grupie tej początkowo dominowali chorzy typowo internistyczni, w stosunkowo stabilnym stanie ogólnym, to począwszy od roku 1997, to znaczy po uruchomieniu OIT naszej Kliniki, do badanych dołączyli również pacjenci w stanie ciężkim i krytycznym, z wysoką punktacją w skalach OSF, SPS czy ATN-ISI.

Obserwacje własne i analiza częstości występowania ONN w badanej grupie wykazała, że mężczyźni stanowili blisko 3/5 (59,1%), a kobiety 2/5 (40,9%) chorych. Częstość występowania ONN według podziału na płeć okazała się zgodna z obserwacjami innych autorów, którzy tłumaczą ten fakt między innymi zwiększoną urazowością wśród mężczyzn (m. innymi: wykonywanym zawodem, częstszym uprawianiem sportów ekstremalnych) i powikłaniami związanymi ze schorzeniami urologicznymi wieku starszego (ONN pozanerkowa) [35, 89, 162, 163, 174, 178, 194, 218, 219, 237]. W

niniejszej pracy nie znaleziono jednak żadnej zależności pomiędzy płcią a śmiertelnością w okresie obserwacji ambulatoryjnej, co potwierdziła analiza przebiegu krzywych *Kapłana-Meiera* (rycina 1). Wyniki badań przedstawione w nielicznych publikacjach dotyczących oceny rokowania wczesnego przyjmują płęć męską za czynnik rokowniczo niekorzystny [42, 174, 179]. Należy jednak pamiętać, że rozważania zawarte w mojej pracy dotyczyły wyłącznie oceny rokowania odległego.

Dokonując przeglądu postaci ONN u chorych objętych badaniem uzyskano wyniki zbliżone do opisywanych w literaturze [89, 90, 174, 237, 239, 259]. Najczęstszą przyczyną ONN w badanej grupie była jej postać nerkowa niezapalna (ponad 35%). Na kolejnych miejscach znalazły się postać przednerkowa będąca wynikiem wstrząsu innego niż krwotoczny (ponad 20%) i nerkowa zapalna (ponad 13%). Wieloetiologiczną przyczynę ONN stwierdzono u blisko 20% badanych. W przypadku rozpatrywania przyczyn w zależności od płci badanych, kolejność poszczególnych postaci ONN była w zasadzie analogiczna. Jedynie odsetek postaci wieletologicznych był stosunkowo niższy w populacji mężczyzn (ponad 13%). Wśród postaci klinicznych ONN dominowały postacie internistyczne (około 60% przypadków wśród kobiet i mężczyzn), przy czym maksimum zachorowań na tę postać miało dwa szczyty (kobiety: grupy wiekowe 41 – 52 i 65 – 76 lat; mężczyźni: 29 – 40 i 65 – 76 lat). Zbieżne z danymi literaturowymi są również spostrzeżenia dotyczące dość dużego odsetka pozanerkowej ONN, zarówno u kobiet (ponad 17%; głównie postacie ginekologiczno-położnicze ONN, związane min. z ciążą i porodem – młodsza grupa wiekowa 17 – 28 lat) jak i mężczyzn (urologiczne 25,3% przypadków; starsza grupa wiekowa 53 – 76 lat). Dane i wyniki przedstawiono w tabelach 3 – 6 [7, 25, 100, 163, 174]. Niski odsetek innych postaci ONN związany był z warunkami i możliwościami leczenia w Klinice – jak już wcześniej wspomniano, do 1997 roku, w którym otwarto oddział intensywnej terapii – miała ona charakter zdecydowanie internistyczny a inne postacie występowały stosunkowo rzadziej.

Średnia wieku chorych zakwalifikowanych do badania w chwili wystąpienia ONN wyniosła niewiele ponad 51 lat. Z dokładnej analizy wynika, że średnia wieku badanych mężczyzn była o około dwa lata wyższa, aniżeli kobiet. Nadmienić jednak należy, że wśród mężczyzn, najbardziej liczną grupę stanowiły względnie młode osoby (wiek około 36 lat), co wyraźnie odróżnia ją od grupy kobiet, wśród których dominowały pacjentki starsze (blisko 67 lat). Jednocześnie wiek prawie 70% wszystkich badanych pacjentów zamykał się w przedziale od 33 do 69 lat. Dodatkowo, jak wynika z wartości współczynnika asymetrii ( $A_{(x)} = -0,7$ ), rozkład wieku badanych chorych był wyraźnie

lewostronny (tabele 7 – 9 oraz rycina 2). Obserwacja ta potwierdza ogólną tendencję starzenia się społeczeństwa oraz znaczącego wpływu starszego wieku na rokowanie chorych po przebytej ONN i jest zgodna z danymi prezentowanymi przez innych autorów [90, 100, 119, 120, 121, 163, 174, 194, 237, 239, 259]. Zbieżne z dostępnymi danymi literaturowymi jest również stwierdzenie największej śmiertelności (bez względu na płeć) w grupie pacjentów starszych, szczególnie powyżej 53 roku życia (tabele 11 – 13). Najwyraźniej jest to widoczne w grupie badanych kobiet, gdzie do ukończenia 52 roku życia nie zmarła żadna z obserwowanych pacjentek. Łatwym do przewidzenia staje się więc fakt stwierdzenia zależności pomiędzy wiekiem w chwili wystąpienia ONN a przeżyciem w okresie obserwacji ambulatoryjnej (rycina 3). Fakt ten, znany od dawna znalazł odzwierciedlenie przy tworzeniu skal SPS i ATN-ISI, w których wiek powyżej 60 roku życia jest istotnym czynnikiem prognostycznym w aspekcie oceny rokowania krótkoterminowego.

Analiza przyczyn zgonów w okresie obserwacji jednoznacznie wykazała, że najczęstszą przyczyną śmierci były powikłania sercowo-naczyniowe (aż 54% wszystkich zanotowanych zgonów). Dramatycznie wysoką śmiertelność z tego powodu zanotowano wśród kobiet (blisko 72%). Na kolejnych miejscach znalazły się przyczyny onkologiczne i tzw. naturalne (tabela 10). Jest to zgodne z danymi mówiącymi o zdecydowanie większej śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i zwiększoną zachorowalnością na choroby nowotworowe chorych z subkliniczną lub jawną przewlekłą niewydolnością nerek. Patomechanizm tego zjawiska jest stosunkowo dobrze poznany i opisany w literaturze [14, 73, 90, 93, 153].

Obserwowany czas hospitalizacji (tabela 14) był nieznacznie dłuższy u mężczyzn (23,2 vs. 22,7 dnia u kobiet), jednak najdłuższy zanotowano w grupie kobiet (67 dni). Również i w tym przypadku nie znaleziono podobnych danych w literaturze [14, 17, 25, 37, 51, 57, 58, 59, 60, 70, 87, 163, 169, 192]. Choć porównanie wartości testu  $\chi^2$  do wartości progowej nie wykazało istnienia zależności pomiędzy czasem trwania hospitalizacji a śmiertelnością w okresie powypisowym, to z analizy danych zawartych w tabelach 15 – 17 wynika, że największy odsetek chorych zmarłych w okresie obserwacji stwierdzano w grupach o najdłuższym czasie hospitalizacji z powodu ONN.

Liczba wykonanych z powodu ONN zabiegów HD jest znanym czynnikiem prognostycznym [14, 16, 25, 34, 35, 37, 45, 58, 59, 60, 70, 73, 81, 84, 100, 110, 145, 150, 159, 162, 169, 174, 176, 198, 219, 237, 272]. W badanej grupie chorych średnia liczba wykonanych zabiegów HD była nieznacznie większa w grupie kobiet w

porównaniu do mężczyzn (4,7 vs. 4,5). Również największą ich liczbę w przeliczeniu na jednego chorego wykonano w grupie kobiet (27 vs. 24 zabiegów). Obserwacja ta nie została potwierdzona przez innych autorów [14, 17, 25, 37, 51, 57, 58, 59, 60, 70, 87, 89, 163, 169, 192, 219]. Z uwagi na małą liczbę chorych (zaledwie 9), u których wykonano ponad 11 zabiegów HD trudno zaryzykować jednak twierdzenie, że istnieje zależność pomiędzy liczbą wykonanych HD a śmiertelnością odległą (tabele 18 – 20). Zależność pomiędzy liczbą wykonanych z powodu ONN dializ a utrzymywaniem się cech uszkodzenia nerek obserwowana była zarówno przez autorów zajmujących się obserwacjami krótkoterminowymi, jak i odległymi [35, 70, 93, 101, 162, 186, 219,239].

W badanej grupie praktycznie wszystkie powikłania obserwowane w czasie leczenia ONN występowały częściej u kobiet (tabela 21). Były to: anemizacja (76,9% vs. 45,3% u mężczyzn), nadciśnienie tętnicze (55,8% vs. 44,0% u mężczyzn), zakażenia (42,3% vs. 26,7%). Jedynie krwawienie z przewodu pokarmowego obserwowano nieznacznie częściej u mężczyzn (14,7% vs. 11,5% u kobiet). Obserwacje te związane są najprawdopodobniej ze stwierdzanym w czasie rozpoznania ONN cięższym stanem ogólnym kobiet (punktacja w poszczególnych skalach oceny), częstszym i dłuższym czasem występowaniem u nich niewydolności przebiegającej ze skąpomoczem, a co za tym idzie – z koniecznością wykonania większej liczby zabiegów hemodializy i nie pokrywają się z doniesieniami innych autorów [90, 100, 119, 120, 121, 163, 174, 194, 237, 239, 259]. Analiza wyników niniejszej pracy pozwala na stwierdzenie niskiej zależności pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego u mężczyzn, krwawieniem z przewodu pokarmowego w całej badanej grupie i u mężczyzn – a obserwowaną śmiertelnością odległą. Analizując przebieg krzywych przeżycia u chorych z anemizacją i/lub krwawieniem z przewodu pokarmowego stwierdzono różnicę na korzyść chorych bez tych powikłań (ryciny 4 i 5). Wymienione powyżej: nadciśnienie tętnicze, krwawienie z przewodu pokarmowego stanowią znane czynniki oceny rokowania krótkoterminowego. Znaczenie obserwacji dla oceny rokowania odległego nie jest pewne (mała liczebność grupy) [14, 17, 25, 37, 51, 57, 58, 59, 60, 70, 87, 163, 169, 192].

W całej badanej grupie, w okresie obserwacji, nieprawidłowy wynik badania USG, w którym za patologię przyjmowano pojawienie się nowych zmian, takich jak zmniejszenie wymiaru dwubiegunowego, ścieńczenie kory, zatarcie struktury korowo–rdzeniowej nerki, obecność nowych zwłóknień, pojawienie się nowych złogów, obecność cech zastoju nieznacznie częściej stwierdzano u mężczyzn (37,3% vs. 32,7%), szczególnie tych starszych. Najczęściej obserwowaną patologią było stwierdzenie cech zastoju w

układzie moczowym i związane z powiększeniem gruczołu krokowego. Podobne spostrzeżenia można znaleźć w pracach innych autorów [90, 100]. Co było łatwe do przewidzenia, nie znaleziono jednak żadnej zależności pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania USG a śmiertelnością odległą. Była ona bowiem w wymienionej grupie nawet niższa, niż u osób z prawidłowym wynikiem USG układu moczowego.

Z dalszych obserwacji wynika, że u kobiet jako wyznacznik uszkodzenia nerek, zdecydowanie częściej stwierdzano białkomocz lub mikroalbuminurię, będące dobrze poznanymi markerami uszkodzenia (prawie u 60% kobiet vs. 41% u mężczyzn). Wyniki uzyskane w niniejszej pracy znacznie odbiegają od wyników badań epidemiologicznych, w których mikroalbuminurię odnotowuje się u 5 – 8% populacji [90, 153, 174, 219]. Pomimo tego w badanej grupie wyższą śmiertelność zanotowano w grupie chorych bez białkomoczu. Potwierdzenia tego spostrzeżenia nie doszukano się w aktualnym piśmiennictwie.

Łączny czas obserwacji był dłuższy w grupie mężczyzn, tutaj również zanotowano najdłuższy pojedynczy czas obserwacji (aż 133 miesiące). Również i w tej grupie mediana czasu była blisko dwukrotnie większa i wynosiła 30 vs. 16 miesięcy w grupie kobiet (tabela 22).

Spośród wielu poznanych czynników wpływających na rozwój i progresję przewlekłej niewydolności nerek, zwiększenie śmiertelności i konieczność wcześniejszego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, za najważniejsze uważa się nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (szczególnie cukrzycę), obecność albuminurii lub białkomoczu [90]. Wyniki dużych badań epidemiologicznych wskazują na częstsze występowanie u mężczyzn nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Z kolei, u kobiet częściej występuje cukrzyca typu 2, izolowane nadciśnienie skurczowe i zakażenia dróg moczowych. Także u kobiet notuje się większą liczbę zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. W niniejszej pracy, w okresie obserwacji, częściej u kobiet odnotowano następujące stany chorobowe: nadciśnienie tętnicze (prawie 54% vs. 51% w grupie mężczyzn), chorobę niedokrwinną serca (37% vs. 33%), przewlekłą niewydolność krążenia (prawie 29% vs. 24% u mężczyzn), zakażenia dróg moczowych (73% vs. 57%). Przeciwnie, nieznacznie częściej u mężczyzn stwierdzano: schyłkową niewydolność nerek wymagającą ponownego włączenia leczenia dializacyjnego (13% vs 12% w grupie kobiet) i cukrzycę (17% vs. 12% u kobiet). Ciekawą obserwacją jest występowanie zakażeń układu moczowego u blisko 64% chorych i nadciśnienia tętniczego, które wystąpiło u ponad 50% badanych. Zbiorcze

wyniki tych obserwacji przedstawiono w tabeli 23. Porównanie liczby i odsetka chorych z obecnością bądź brakiem zanotowanych w okresie obserwacji ambulatoryjnej stanów klinicznych wraz z określoną śmiertelnością podano w tabelach 24 – 29. Analizując wyniki w nich zawarte można odnieść wrażenie, że większość z wymienionych stanów zwiększała śmiertelność, jednak istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem określonych stanów klinicznych a śmiertelnością odległą zaobserwowano w przypadku wystąpieniem schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego leczenia dializacyjnego w grupie kobiet, choroby niedokrwiennej serca w całej badanej grupie i przewlekłej niewydolności krążenia. Jedynie w przypadku istnienia objawów niewydolności krążenia, zależność tą określono jak umiarkowaną i wysoką – tutaj różnica w odsetku chorych, którzy przeżyli była od 3 do 9 krotnie wyższa, co zostało również wykazane w analizie przebiegu odpowiednich krzywych przeżycia (rycina 6).

W przypadkach porównania wyników badanej zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań obserwowanych w czasie leczenia dializacyjnego z powodu ONN oraz w okresie obserwacji ambulatoryjnej a śmiertelnością w badanej grupie wyniki analizy przeprowadzonej przy użyciu testu  $\chi^2$  i przebiegu funkcji przeżycia (zobrazowanej krzywymi *Kaplana-Meiera*) różniły się w sposób istotny – co nie było błędem merytorycznym ani matematycznym. W tym miejscu należy podkreślić, że sposób uzyskania obu wyników jest zupełnie różny. Wynik testu  $\chi^2$  ma charakter czysto matematyczny, powstaje w wyniku działań na liczbach (wartość uzyskana) i porównania go z danymi zawartymi w tabelach (wartość progowa). Dopiero po wykazaniu istotności statystycznej, celem oceny siły zależności wyliczany jest współczynnik *V Cramera*. Z kolei funkcja przeżycia wyliczana jest na podstawie opisanych liczbowo zdarzeń (klinicznych), które miały miejsce w dwóch lub więcej porównywalnych podgrupach chorych, a dalsze obliczenia statystyczne mają konkretne przełożenie na stan kliniczny badanych w okresie całej obserwacji. Tak więc wynik testu  $\chi^2$  – używając dużego uproszczenia – jest „suchą” liczbą, natomiast wyniki analizy funkcji (przebiegu krzywych) przeżycia są odbiciem tego, co działo się z chorym w danym przedziale czasowym (okresie obserwacji).

W niniejszej pracy wykazano, że najczęściej ponownego rozpoczęcia dializ w okresie obserwacji wymagały badane kobiety w wieku 53 – 76 lat. Wiek mężczyzn, którzy ponownie wymagali leczenia nerkozastępczego zawierał się przede wszystkim w przedziale 41 – 64 lat (tabele 30 – 32). Jednak w żadnej z badanych grup nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem w chwili rozpoznania ONN i



badanym punktem końcowym (ponowne rozpoczęcie leczenia dializami), lecz mogło to wynikać wyłącznie ze zbyt małej liczby poddanych analizie przypadków.

Kolejną poczynioną obserwacją było stwierdzenie faktu, że w grupie pacjentów, którzy byli w czasie zachorowania na ONN najdłużej hospitalizowanych nie było chorych, którzy w okresie późniejszym wymagaliby ponownego leczenia dializacyjnego. Natomiast najczęściej ponownie leczonymi nerkozastępczo byli chorzy, których czas hospitalizacji zawierał się w przedziale 18 – 30 dni (tabele 33 – 35).

Wyniki kolejnych obserwacji, zawarte w tabelach 36 – 38 zwróciły uwagę na proporcjonalny do liczby wykonanych w czasie epizodu ONN hemodializ wzrost liczby chorych, u których w okresie obserwacji ambulatoryjnej doszło do powstania schyłkowej niewydolności nerek wymagającej ponownego rozpoczęcia dializ. Jednak istotną zależność pomiędzy liczbą wykonanych HD a koniecznością ponownego ich rozpoczęcia w późniejszym okresie uzyskano tylko w grupie kobiet (siła związku umiarkowana).

Krwawienie z przewodu pokarmowego stanowiło również czynnik ryzyka konieczności ponownego rozpoczęcia leczenia dializacyjnego, szczególnie w grupie kobiet. Wystąpienie pozostałych rozpatrywanych powikłań, które odnotowano w okresie hospitalizacji z powodu ONN wiązało się z częstszym ponownym leczeniem dializacyjnym w późniejszym okresie, jednak siła związku nie stanowiła o ich istotności statystycznej. Najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy wystąpieniem niedokrwistości w odniesieniu do całej badanej grupy i u mężczyzn – odpowiednie wartości wyniosły:  $\chi_e^2$  – 2,108 i 2,833 przy wartości progowej – 3,841 – oraz zakażeniami w grupie badanych mężczyzn;  $\chi_e^2$  – 3,12 przy wartości progowej – 3,841. Być może większa liczba chorych włączonych do badania przechyliłaby szalę na stronę istotności badanych tutaj zależności, chociaż z drugiej strony wnioskowanie na podstawie tak uzyskanych wyników musiałyby być ostrożne.

W przypadku niektórych stanów chorobowych, które wystąpiły w okresie obserwacji, takich jak zakażenia układu moczowego i cukrzyca nie znaleziono zależności pomiędzy ich występowaniem a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia dializacyjnego. Wystąpienie w okresie obserwacji nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i niewydolności krążenia wiązało się częściej z koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w tym czasie. Jednak znaczenie tych obserwacji dla określenia chorobowości i śmiertelności oraz konieczności ponownego leczenia nerkozastępczego w okresie powypisowym, z racji stosunkowo małej liczby chorych w poszczególnych grupach, nie jest pewne.

Do obiektywnej oceny stanu ciężkości chorych w chwili wystąpienia ONN użyto skal OSF, SPS, ATN-ISI. Ich rolę w określaniu rokowania krótkoterminowego (wczesnego = wewnątrzszpitalnego) – dla którego oceny zostały skonstruowane – omówiono dokładnie w rozdziale 1.8. i Aneksie pracy (rozdział 10.1.). W nielicznych opublikowanych pracach mówi się także o ich roli w ułatwianiu podejmowania ważnych decyzji terapeutycznych [42, 43, 56, 57, 64, 145, 169, 174, 256]. W niniejszej pracy nie podjęto się oceny przydatności powyższych skal do określenia rokowania krótkoterminowego [42, 64, 90, 128, 146, 159, 165, 256], skupiając się wyłącznie na rokowaniu odległym, a ta kwestia w dostępnym piśmiennictwie nie została dotychczas poruszona. W poszczególnych skalach pacjenci w stosunkowo dobrym stanie ogólnym stanowili odpowiednio: OSF – 78%, SPS – 65% oraz ATN-ISI – 56%. Średnia punktacja w przypadku skal OSF (skala od 0 do 5) i SPS (od 0 do 6) nie przekroczyła 2 punktów (odpowiednio dla OSF – 1,8 i SPS – 1,9), a w skali ATN-ISI – 2,5 (punktacja od 0 do 7). Jako ciężki i bardzo ciężki (z najwyższą punktacją w wymienionych skalach oceny) określono stan odpowiednio u 24%, 13% i 9% badanych chorych, przy czym kobiety stanowiły w tej grupie zdecydowaną większość (tabele 39 – 47 i ryciny 7 – 9). Uzyskane wyniki, wskazywały na zdecydowaną przewagę chorych w stosunkowo dobrym stanie ogólnym (niska punktacja we wszystkich skalach oceny), co związane było z internistycznym profilem Kliniki Nefrologii SU i stosunkowo niedawnym uruchomieniem OIT – w tej podgrupie zanotowano najniższą śmiertelność. Tak więc porównywanie tej wyselekcjonowanej grupy chorych z populacjami obserwowanymi w dużych badaniach epidemiologicznych (szczególnie dotyczących oddziałów intensywnej terapii) nie wydaje się właściwe [137, 162, 163, 178, 174, 194, 218, 219]. Łatwym do wytłumaczenia jest kolejne spostrzeżenie, iż największą śmiertelność w okresie obserwacji stwierdzono wśród chorych z najwyższą punktacją we wszystkich analizowanych skalach. Zależności takiej nie można było się jednak dopatrzeć dla pośrednich wartości punktacji (tabele 48 – 56 i ryciny 10 – 12). Analiza statystyczna wykazała małą przydatność dla oceny rokowania odległego i prognozowania śmiertelności w okresie obserwacji skali OSF, nieznacznie większą skal SPS i ATN-ISI w grupie wszystkich badanych i umiarkowaną dla ATN-ISI u kobiet. Wydaje się, że stwierdzona większa przydatność wymienionych skal w ocenie rokowania odległego u kobiet wiązała się z wyższą uzyskaną w tej grupie punktacją (cięższym stanem ogólnym) i mniejszą liczbą pacjentek z pośrednimi wartościami punktacji, w porównaniu do analogicznej grupy mężczyzn. Analiza przebiegu krzywych przeżycia dla poszczególnych skal, wykazała wzrost śmiertelności proporcjonalny do uzyskanej

punktacji we wszystkich skalach oceny, ale tylko w dolnych i górnych zakresach (ryciny 13 – 15). Na to zjawisko nie zawrócono w przeszłości uwagi. Analiza dostępnego piśmiennictwa nie dostarczyła tu danych do porównania.

Analiza zależności pomiędzy punktacją a ewentualną ponowną koniecznością włączenia do leczenia nerkozastępczego nie wykazała istnienia takiego związku (tabele 57 – 65). Najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy punktacją w skali OSF w grupie kobiet, SPS określoną u mężczyzn a badanym punktem końcowym. Odpowiednie wartości wyniosły:  $\chi_e^2$  – 3,905 i 5,704 przy wartości progowej odpowiednio – 7,815 i 11,07. Jednak w mojej opinii, różnica pomiędzy wartościami uzyskanymi testu a wartościami progowymi była na tyle duża, że nawet włączenie do badania zdecydowanie większej liczby chorych nie wpłynęłoby na wyniki tej analizy. Pierwotnie skale te bowiem zostały stworzone do oceny prawdopodobieństwa zgonu w czasie hospitalizacji chorych z rozpoznaną ONN, a nie prognozowania ewentualnej konieczności leczenia dializacyjnego i to w okresie obserwacji powypisowej (odległej), co jednak nie oznacza, że ich zastosowanie nie może zostać rozszerzone. Według najnowszych doniesień, do tego celu ma służyć m. innymi skala RIFLE [34, 42, 43, 56, 57, 59, 60, 64, 70, 110, 128, 145, 146, 159, 169, 174, 256]. Dodatkowa analiza porównawcza przebiegu krzywych *Kapłana-Meiera* dla badanych podgrup chorych – ocenianych w skalach OSF, SPS oraz ATN-ISI – potwierdziła wyniki obliczeń uzyskanych przy zastosowaniu testu  $\chi^2$ . Analiza zbiorcza wszystkich wyników dotyczących oceny przydatności skal OSF, SPS, ATN-ISI wykazała, że mają one dostateczną czułość i swoistość i mogą być nadal uznawane za cenne narzędzie predykcyjne również w ocenie rokowania odległego. Należy zatem zastanowić się, czy nie upowszechnić ich (zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii), bowiem wyniki dotyczące oceny stanu przy pomocy wymienionych skal, zwłaszcza przy wynikach skrajnych, mogą w istotny sposób uspokoić bądź ostrzec lekarzy przed ryzykiem niepomyślnego rokowania chorych po przebytych epizodzie ONN. Wątpliwości budzą jednak nadal pacjenci z uzyskanymi wartościami pośrednimi punktacji i właśnie tacy chorzy powinni być przedmiotem wnikliwej obserwacji klinicznej.

Najczęstszą postacią ONN w badanej grupie była postać przebiegająca ze skąpomoczem, którą stwierdzono u 75% chorych. Postać ONN przebiegającą z wielomoczem obserwowano u 7% chorych. Analiza danych z ryciny 9 wskazuje, iż postać oligoanuryczna częściej występowała u kobiet i trwała nieco dłużej (średnio 5,2 dni) w stosunku do obserwowanej u mężczyzn (4,9 dni). Postać przebiegająca bez skąpomoczu

przeważała u mężczyzn. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące występowania tych postaci ONN są zbieżne z obserwacjami zawartymi w niniejszej pracy [89, 90, 93, 174]. Dobrze w literaturze przedstawiono zależność pomiędzy występowaniem ONN bez skąpomoczem a koniecznością i ilością wykonywanych zabiegów HD, czasem hospitalizacji oraz śmiertelnością związaną z ONN. Nie znaleziono natomiast żadnych danych na temat wpływu tego czynnika na rokowanie odległe [14, 17, 25, 37, 51, 57, 58, 59, 60, 70, 87, 163, 169, 192]. Z uwagi na małą liczbę chorych z nieoligoanuryczną postacią ONN, wyciąganie ostatecznych wniosków z badań własnych musi być ostrożne. Największą różnicę w przeżyciu uzyskano przy porównaniu chorych, u których wystąpiła postać ONN przebiegająca ze skąpomoczem, z tymi, u których wystąpił wielomocz (tabele 66 – 68). Zależność tą potwierdziła również analiza krzywych przeżycia przedstawionych na rycinie 16.

Nie stwierdzono ponadto żadnego związku pomiędzy postacią ONN a koniecznością ponownego zastosowania leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji (tabele 69 – 71). Najbliższa istotności statystycznej okazała się zależność pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami w odniesieniu do całej badanej populacji ( $\chi_e^2$  – 5,366 przy wartości progowej – 11,07). Również włączenie do badania zdecydowanie większej liczby chorych nie wpłynęłoby na wyniki tej konkretnej analizy – pomiędzy wartością uzyskaną a progową istnieje zbyt duża różnica. Co więcej, zastanawia obserwacja, że wśród mężczyzn z poliuryczną ONN, aż 29% wymagało ponownego leczenia HD (brak takich chorych w grupie kobiet). Brak jest również podobnych spostrzeżeń w dostępnym piśmiennictwie. Również w przypadku analizy zależności pomiędzy wielkością diurezy w chwili wystąpienia ONN i jej wpływem na śmiertelność wyniki testu  $\chi^2$  i przebiegu krzywych *Kapłana-Meiera* różniły się nieznacznie. Mechanizmy za to odpowiedzialne były analogiczne do przedstawionych na stronie 104, przy omówieniu czynników wpływających na śmiertelność badanej grupy.

Zgodnie z fizjologią starzenia się człowieka wraz z wiekiem dochodzi do postępującego upośledzenia funkcji nerek, które staje się jednym z zasadniczych czynników ryzyka wystąpienia ONN [81, 89, 100, 163, 169, 174] i stanowi ważny czynnik rokowania krótkoterminowego [42, 70, 90, 110]. Nic więc dziwnego, że w badanej grupie upośledzenie funkcji nerek jeszcze przed epizodem ONN stwierdzono u ponad 1/3 chorych. Liczba takich pacjentów stale zwiększała się w grupie pomiędzy 40 a 75 rokiem życia i to zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Szczególnie liczną grupę z pierwotnym

upośledzeniem funkcji nerek stanowili mężczyźni w wieku od 53 do 64 lat (tabele 72 i 73 oraz rycina 18).

Przetrwałe upośledzenie funkcji nerek jest jednym z zasadniczych czynników ryzyka zarówno przy ocenie rokowania krótkoterminowego oraz odległego i wiąże się ze zdecydowanie wyższą śmiertelnością, częstszym występowaniem schyłkowej niewydolności nerek i koniecznością wcześniejszego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [59, 70, 73, 90, 93, 153, 162, 163, 169, 174, 186, 219, 259]. W chwili wypisu, tylko u 47% badanych chorych z ONN stwierdzono prawidłową funkcję nerek. W grupie I (prawidłowa funkcja nerek przy wypisie) zanotowano najniższą śmiertelność w okresie obserwacji. Odsetek pacjentów zaliczonych do II i III grupy wydolności był praktycznie taki sam, zarówno w całej badanej grupie, jak i u kobiet oraz mężczyzn. Pośrednią śmiertelność zanotowano w grupie II; najwyższą, co było łatwe do przewidzenia, w grupie III (od 47,1 do 68,7%). Największą statystycznie różnicę przeżycia (krzywe *Kaplana-Meiera*) uzyskano przy porównaniu grupy I z III (rycina 19). Wyliczona średnia dla grup wydolności wszystkich pacjentów w badaniu była nieznacznie wyższa w populacji kobiet (1,9 vs. 1,7 w grupie mężczyzn), co najprawdopodobniej miało związek z cięższym przebiegiem ONN i częstszym występowaniem powikłań u kobiet, o czym wspomniano uprzednio.

Na podstawie wyników prac *Firtha* i *Matuszkiewicz-Rowińskiej* można przyjąć, że w ogólnej populacji europejskiej odsetek chorych z upośledzoną funkcją nerek waha się pomiędzy 5 a 16% [90, 174]. Z przeprowadzonych własnych obserwacji stanu wydolności nerek w okresie po wypisie z Kliniki (tabela 81) wynika, że w badanej grupie chorych po epizodzie ONN dominowali pacjenci z prawidłową funkcją nerek (blisko 70%). Natomiast drugą co do liczebności grupę stanowili pacjenci z ciężkim upośledzeniem ich funkcji (grupa III – ponad 18%), z przewagą kobiet w tej grupie – 19,2% vs. 17,3% w grupie mężczyzn. W tej wyselekcjonowanej i stosunkowo niewielkiej populacji odsetek osób z upośledzoną czynnością nerek był wyższy niż w cytowanych powyżej pracach. Należy jednak pamiętać, że byli to chorzy zagrożeni ryzykiem powikłań związanych z występowaniem niewydolności. Przeprowadzone i tutaj porównanie wykazało istnienie ścisłej zależności pomiędzy określonym stopniem wydolności w okresie obserwacji a śmiertelnością odległą badanej grupy. Wynosiła ona od 5,7% do 22,6% w grupie I oraz pomiędzy 53,8 a 80,0% w grupie III. Ryzyko śmiertelności było najwyższe w grupie kobiet. Spostrzeżenia te wytłumaczyć można w

taki sam sposób jak w przypadku dwóch poprzednich analiz, tzn. miały one związek z cięższym przebiegiem ONN i częstszym występowaniem powikłań u kobiet.

Przedstawione powyżej omówienie wyników i odniesienie ich do wartości konkretnych skal ocen może mieć w najbliższej przyszłości znaczenie historyczne. Jeżeli w najbliższych latach pojawią się dalsze doniesienia o praktycznej wartości klinicznej skali RIFLE (*risk, injury, failure, loss of function, ESRD*), lekarze leczący chorych z ONN będą zobligowani do monitorowania czynności nerek na podstawie wyliczenia GFR i oceny diurezy. Skala ta zaproponowana w Vicenzie, w 2002 roku, a podana w zaleceniach ADQI w 2004 roku, imponuje swoją prostotą i możliwością zastosowania praktycznie we wszystkich warunkach klinicznych. W dostępnej literaturze i kilku doniesieniach, m. innymi przedstawionych na 6 Seminarium „Postępy w Nefrologii i Nadciśnieniu Tętnicznym” w Katowicach, w październiku 2006 roku, przez *J. Małyшко* znajdujemy uzasadnienie jej stosowania w celu oceny zarówno rokowania wczesnego (wpływ na długość okresu hospitalizacji, śmiertelność wewnątrzszpitalną), jak i odległego (śmiertelność 90-dniowa i roczna) u chorych z przebyłą ONN. Oczywiście może to szczęśliwie wymusić pewną standaryzację pomiarów oraz dać również odpowiedź na pytanie: – Jak ważne prognostycznie jest oznaczanie krytycznych parametrów nerkowych: przesączania kłębuszkowego i diurezy? – nie zawsze systematycznie oznaczanych, a na dodatek nie zawsze zachowujących się proporcjonalnie. Czas pokaże, czy skala RIFLE pozostanie jedynym nefrologicznym kryterium oceny i jako taka zostanie zarekomendowana do powszechnego stosowania (wytyczne, zalecenia, standardy).

Dla każdego lekarza zajmującego się leczeniem chorych z ONN możliwość obiektywnej oceny czynników ryzyka powinna przełożyć się na informacje o spodziewanym rokowaniu odległym tych chorych.

Odpowiedź na pytanie: – Czy każdy z nich powinien znać i używać w praktyce przynajmniej niektóre ze skal dotychczas stosowanych w ocenie stanu ciężkości? – brzmi moim zdaniem: – Tak! Choć z drugiej strony przeczy temu niewielka liczba publikacji na ten temat [34, 42, 43, 56, 57, 59, 60, 145, 146, 174].

Odpowiedź na pytanie: – Czy w nowej skali RIFLE postrzegamy nadzieję na poprawę wiarygodnej oceny rokowania? – brzmi moim zdaniem: – Niewątpliwie tak, ponieważ pomiary eGFR i diurezy, póki co, okazały się prostymi i dobrymi predyktorami rokowania wczesnego oraz odległego, a oceniane na bieżąco mogą pozwolić na podejmowanie ważnych decyzji terapeutycznych.

W 4 lata po wprowadzeniu skali RIFLE można się zastanowić nad jej wartością kliniczną, ale udowodnią to dopiero: czas, praktyka i wyniki jej powszechnego wdrożenia. Doświadczenie jednak uczy, że nowe metody natrafić mogą na pewien opór środowisk medycznych. Za skalą RIFLE – przemawia prostota pozyskiwania i oceniania tylko dwóch parametrów – eGFR i diurezy. W badanych skalach ocenia się: w OSF – 5, w SPS – 6, ATN-ISI – 7, a we wspomnianej APACHE II – aż 78 parametrów!

Okazuje się więc, że niektóre oceniane czynniki rokownicze (m. innymi skale zastosowane w Pracy) mogą, choć nie muszą, stać się wyłącznie historycznymi. Natomiast nowe (RIFLE) wymagają dalszej oceny w pracach, na których wyniki z niecierpliwością oczekujemy.

## 6. WNIOSKI

1. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przebyłą ONN w okresie obserwacji ambulatoryjnej były powikłania sercowo-naczyniowe.

Za istotne przyczyny niepomyślnego rokowania odległego badanych chorych i czynniki ryzyka wpływające na śmiertelność uznano:

- starszy wiek chorych,
- upośledzenie funkcji nerek występujące przed epizodem ONN,
- obecność nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości lub/i krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie epizodu ONN,
- wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek z koniecznością rozpoczęcia dializ, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności krążenia w okresie obserwacji ambulatoryjnej.

2. Zwiększone ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ w okresie obserwacji ambulatoryjnej związane było:

- z upośledzeniem funkcji nerek przed incydem ONN,
- wykonaniem więcej niż 10 zabiegów hemodializy w czasie epizodu ONN,
- wystąpieniem niedokrwistości i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie hospitalizacji z powodu ONN,
- wystąpieniem w okresie obserwacji ambulatoryjnej nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności krążenia.

3. Najwyższą śmiertelność chorych z przebyłą ONN w okresie obserwacji stwierdzono wśród pacjentów, którzy we wszystkich skalach obiektywnej oceny stanu uzyskali najwyższe wartości punktowe. Najniższą śmiertelność zanotowano natomiast w grupie chorych z najniższą uzyskaną punktacją. Analiza przebiegu krzywych przeżycia dla poszczególnych skal, wykazała wzrost śmiertelności proporcjonalny do uzyskanej punktacji we wszystkich skalach oceny, ale tylko w dolnych i górnych zakresach. Z uwagi na niejednoznaczność wyników statystycznych dla wartości pośrednich punktacji chorzy tacy powinni być szczególnie monitorowani ambulatoryjnie pod kątem możliwego pogorszenia się ich stanu klinicznego. Za szczególnie przydatne do prognozowania odległego uznano skale SPS i ATN-ISI.

4. Utrzymanie diurezy w chwili wystąpienia ONN wpływało istotnie na rokowanie odległe chorych z przebyłą ONN. Wystąpienie ONN z zachowaną diurezą było



czynnikiem rokowniczo korzystnym. Próg diurezy 300 ml/dobę, przyjęty za granicę oligoanurii był wystarczającym „dyskryminatorem” i dostatecznie uzasadnia konieczność monitorowania diurezy u chorych zagrożonych ONN.

5. U blisko 1/5 badanych chorych po epizodzie ONN, w okresie obserwacji ambulatoryjnej doszło do rozwinięcia się schyłkowej niewydolności nerek. Oznacza to, że chorzy z utrzymującym się w okresie powypisowym eGFR w przedziale 74 – 25 ml/min i poniżej tej granicy powinni być postrzegani jako realnie zagrożeni zgonem lub jako kandydaci do leczenia nerkozastępczego.

## 7. STRESZCZENIE

Ostra niewydolność nerek (ONN) jest wieloprzyczynowym zespołem chorobowym, o poważnym rokowaniu. Niezależnie od przyczyny, u chorych z ONN dochodzi do pogorszenia lub zaniku możliwości kontroli homeostazy oraz upośledzenia czynności wydalniczej, wewnątrzwydzielniczej i metabolicznej. Istnieje ponad 30 różnych definicji i podziałów ONN, lecz nadal powszechnie stosowanym jest podział na postacię przednerkową, nerkową i pozanerkową. W praktyce jednak większość przypadków ONN ma charakter wieloczynnikowy. Współcześnie dobrze poznano patomechanizmy ONN, co jednak nie przekłada się na możliwości skuteczniejszej profilaktyki i leczenia. Zgodnie przyznaje się, że najważniejszymi są działania profilaktyczne, celowane leczenie farmakologiczne ONN ma charakter drugorzędny, przeżycie umożliwia zaś skuteczna terapia nerkozastępcza.

Pomimo postępu technik dializacyjnych i rozszerzeniu możliwości leczenia farmakologicznego, brak poprawy wyników krótkoterminowych i odległych uzasadniał potrzebę analizy czynników (w tym – klinicznych, biochemicznych, laboratoryjnych), oraz skal obiektywnej oceny stanu pacjentów, które decydują o przeżyciu i konieczności ponownego leczenia dializacyjnego.

Celem pracy była retrospektywna analiza rokowania odległego chorych z przebyłą ONN, leczonych w latach 1991 – 2005 w Klinice Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Szczegółowe cele sprowadzały się do określenia najczęściej występujących postaci ONN, analizy śmiertelności oraz przyczyn do niej prowadzących w badanej grupie chorych w okresie ostrych objawów w czasie hospitalizacji, leczenia dializacyjnego i okresie po wypisie z Kliniki, określenia przyczyn ponownego włączenia do leczenia nerkozastępczego po przebyłym epizodzie ONN. Analizie poddano również przydatność wybranych skal oceny ciężkości stanu klinicznego w aspekcie rokowania odległego, związek pomiędzy wielkością diurezy a rokowaniem odległym. Prześlędzono również stopień upośledzenia funkcji nerek pacjentów przed rozpoznaniem ONN, w trakcie jej leczenia oraz w okresie powypisowym, mierzony jako eGFR lub/i stężenia wybranych markerów w surowicy i zbadano jego wpływ na śmiertelność i konieczność ponownego leczenia dializacyjnego w okresie obserwacji.

Badaniem objęto 127 chorych z rozpoznaną ONN. Wszyscy włączeni do badania byli hospitalizowani w oddziałach Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Wizyty kontrolne przeprowadzane były w Poradni Przyklinicznej.

W pracy wykorzystywano kompletną, standardową dokumentację medyczną oraz zmodyfikowaną, dotyczącą samego leczenia nerkozastępczego, rozpatrując istotne elementy wywiadu, badania fizykalnego i niektóre wyniki badań biochemicznych.

Do początkowej fazy badania kwalifikowano wszystkich chorych z przebyłą ONN. Rozpoznanie ONN ustalano korzystając z definicji klasycznej, a w przypadkach wątpliwych stosowano definicję Schrier. W pracy wykorzystano klasyczny podział ONN na postać przednerkową, nerkową oraz pozanerkową. Jednocześnie stosowano podział kliniczny ONN wyróżniając postacie: internistyczną, chirurgiczną, urologiczną lub ginekologiczno – położniczą. Wyodrębniono również chorych, u których stwierdzano bezmocz lub skąpomocz, zachowaną diurezę, bądź wreszcie wielomocz. Do dalszego etapu badania kwalifikowano osoby poddawane wyłącznie zabiegom hemodializy. Przebieg leczenia dializacyjnego dokumentowano, wypełniając kartę obserwacyjną ONN. Po wyodrębnieniu z dokumentacji źródłowej danych dotyczących wymienionych chorych z przebyłą ONN dokonano podziału na poszczególne grupy i przygotowania do dalszej analizy, jak również w aspekcie oceny częstości występowania określonych powikłań i stanów chorobowych, zarówno w czasie hospitalizacji jak i w okresie obserwacji ambulatoryjnej. Dane te posłużyły m. innymi do obliczenia punktacji w skalach obiektywnej oceny stanu chorych – ATN-ISI (*The Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index*), MPM (*The Mortality Prediction Model*), OSF (*The Organ System Failure*). Po zapoznaniu się z danymi zawartymi w kartach obserwacyjnych ONN określano liczbę zabiegów HD. Analizowano wyniki badania USG układu moczowego oraz wyniki badania ogólnego moczu wraz z oceną białkomoczu. Oceniano również wyniki niektórych badań biochemicznych. Na podstawie parametrów, których wyniki zostały odnotowane w dokumentacji medycznej wyliczano eGFR, stosując wzór *Cockcrofta-Gaulta* – posłużył on do oceny funkcji nerek przed incydem ONN, w chwili wypisu z Kliniki po epizodzie ONN oraz w okresie obserwacji ambulatoryjnej. Wszystkie wyniki uzyskane w trakcie badań odnoszono do norm Pracowni Biochemicznej Zakładu Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Dane źródłowe pacjentów z przebyłą ONN przeanalizowano a następnie zinterpretowano w aspekcie oceny rokowania odległego. Do opisu parametrów ilościowych posłużono się średnią arytmetyczną, medianą i dominantą, rozstępem, wariancją, odchyleniem

standardowym i współczynnikiem zmienności. Dodatkowo, w analizie wieku posłużono się oceną stopnia skośności, obliczając współczynnik asymetrii. Hipotezy o zależności pomiędzy parami cech niemierzalnych zweryfikowano testem niezależności  $\chi^2$ , ich siłę określając za pomocą współczynnika  $V$  Cramera. W pracy posłużono się również technikami statystycznymi odnoszącymi się do analizy przeżycia, określającymi domniemany czas przeżycia od chwili wystąpienia epizodu ONN.

W badanej grupie chorych z przebytą ONN kobiety stanowiły 40,9% a mężczyźni 59,1% pacjentów. W chwili rozpoznania ONN wiek badanych wahał się od 17 do 88 lat. W okresie przed zachorowaniem na ONN nieprawidłową funkcję nerek stwierdzano u 36,2% badanych chorych. Spośród 127 pacjentów przednerkową niewydolność nerek stwierdzono u 22% pacjentów. Kolejną grupę stanowili chorzy z postacią nerkową ONN, stwierdzaną u 48,8%, z czego postać niezapalną stwierdzono aż u 35% badanych. Ostatnią grupę przyczynową ONN stanowili pacjenci z rozpoznaną niewydolnością pozanerkową, stanowiący 9,4% badanych. Przyczynę wieloetiologiczną ONN stwierdzono u 19,7% chorych. Przyjmując za kryterium podział kliniczny ONN postacią internistyczną rozpoznano aż u 59% chorych. Przyjmując za kryterium podziału szacunkową wielkość diurezy dobowej, u 95 chorych (74,8%) rozpoznano oligoanuryczną postać ONN, a nieoligoanuryczną u 32 chorych (25,2%). W chwili rozpoznania ONN poliurię stwierdzono u 9 osób (7,1%). Średni czas hospitalizacji badanej grupy wynosił  $23 \pm 13,4$  dni. Średnia liczba hemodializ wykonanych w czasie leczenia ONN wyniosła  $4,6 \pm 19,5$  zabiegu. Łączny czas obserwacji analizowanej grupy wynosił od 1 do 133 miesięcy.

W niniejszej pracy wykazano istnienie zależności pomiędzy wiekiem określonym w chwili wystąpienia ONN, a śmiertelnością w okresie obserwacji. Analizując wpływ niektórych powikłań, które zanotowano w czasie epizodu ONN na śmiertelność odległą wykazano istnienie zależności tylko w przypadku wystąpienia nadciśnieniem tętniczego w grupie mężczyzn i istotnego krwawienia z przewodu pokarmowego w całej badanej grupie i u mężczyzn. Równocześnie analizowano wpływ niektórych powikłań, które zanotowano w czasie obserwacji ambulatoryjnej na śmiertelność odległą, wykazując istnienie takiej zależności pomiędzy wystąpieniem schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ w grupie kobiet, występowaniem choroby niedokrwiennej serca w odniesieniu do całej badanej grupy oraz występowaniem objawów przewlekłej niewydolności krążenia we wszystkich badanych podgrupach.

Związek pomiędzy liczbą wykonanych zabiegów hemodializy w okresie ONN a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w okresie obserwacji wykazano jedynie w grupie badanych kobiet. Wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy obecnością krwawienia z przewodu pokarmowego w okresie ONN a koniecznością ponownego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w okresie obserwacji w całej badanej grupie i wśród kobiet.

Średnia punktacja w poszczególnych skalach obiektywnej oceny stanu ciężkości chorych, obliczona w chwili rozpoznania ONN wynosiła odpowiednio: OSF –  $1,8 \pm 0,9$ ; SPS –  $1,9 \pm 1,2$ ; ATN –  $2,5 \pm 1,3$  punktu. Największą śmiertelność w okresie obserwacji stwierdzono wśród chorych z najwyższą punktacją we wszystkich analizowanych skalach. Zależności takiej nie można było się jednak dopatrzeć dla pośrednich wartości punktacji. Analiza statystyczna wykazała małą przydatność dla oceny rokowania odległego i prognozowania śmiertelności w okresie obserwacji skali OSF, nieznacznie większą skal SPS i ATN-ISI w grupie wszystkich badanych i umiarkowaną dla ATN-ISI u kobiet. Analiza przebiegu krzywych przeżycia dla poszczególnych skal, wykazała wzrost śmiertelności proporcjonalny do uzyskanej punktacji we wszystkich skalach oceny, ale tylko w dolnych i górnych zakresach.

Najczęstszą postacią ONN w badanej grupie była postać przebiegająca ze skąpomoczem – 75% chorych. Postać ONN przebiegającą z wielomoczem obserwowano u 7% chorych. ONN oligoanuryczną częściej obserwowano u kobiet i trwała ona nieco dłużej w stosunku do obserwowanej u mężczyzn. Analiza przebiegu krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* dla chorych z oligoanuryczną i nieoligoanuryczną postacią ONN wykazała istnienie istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu chorych na korzyść pacjentów z zachowaną diurezą (powyżej 300 ml/dobę).

Tematem dalszej analizy statystycznej była ocena czynności nerek (mierzonej jako eGFR) w okresie przed wystąpieniem ONN, w chwili wypisu i w czasie obserwacji ambulatoryjnej (powypisowej) i jej wpływu na rokowanie odległe. Analiza statystyczna wykazała istnienie zależności pomiędzy stopniem wydolności nerek określonym w chwili wypisu po epizodzie ONN a śmiertelnością w okresie obserwacji w całej badanej grupie i u kobiet. Porównanie przebiegu krzywych przeżycia chorych z różnym stopniem upośledzenia wydolności nerek w chwili wypisu, wykazało istnienie istotnej statystycznie różnicy. Była ona najwyraźniejsza przy porównaniu grupy I z III. Porównanie wartości testu  $\chi_e^2$  do wartości progowej wykazało również istnienie

zależności pomiędzy stopniem wydolności nerek w okresie obserwacji ambulatoryjnej a śmiertelnością odległą.

Najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przebyłą ONN w okresie obserwacji ambulatoryjnej były powikłania sercowo-naczyniowe. Za istotne przyczyny niepomyślnego rokowania odległego badanych chorych i czynniki ryzyka wpływające na śmiertelność uznano: starszy wiek chorych, upośledzenie funkcji nerek występujące przed epizodem ONN, obecność nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości lub/i krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie epizodu ONN, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek z koniecznością rozpoczęcia dializ, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności krążenia w okresie obserwacji ambulatoryjnej.

Zwiększone ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializ w okresie obserwacji ambulatoryjnej związane było: z upośledzeniem funkcji nerek przed incydem ONN, wykonaniem więcej niż 10 zabiegów hemodializy w czasie epizodu ONN, wystąpieniem niedokrwistości i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie hospitalizacji z powodu ONN, wystąpieniem w okresie obserwacji ambulatoryjnej nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności krążenia.

Najwyższą śmiertelność chorych z przebyłą ONN w okresie obserwacji stwierdzono wśród pacjentów, którzy we wszystkich skalach obiektywnej oceny stanu uzyskali najwyższe wartości punktowe. Najniższą śmiertelność zanotowano natomiast w grupie chorych z najniższą uzyskaną punktacją. Analiza przebiegu krzywych przeżycia dla poszczególnych skal, wykazała wzrost śmiertelności proporcjonalny do uzyskanej punktacji we wszystkich skalach oceny, ale tylko w dolnych i górnych zakresach. Z uwagi na niejednoznaczność wyników statystycznych dla wartości pośrednich punktacji chorzy tacy powinni być szczególnie monitorowani ambulatoryjnie pod kątem możliwego pogorszenia się ich stanu klinicznego. Za szczególnie przydatne do prognozowania odległego uznano skale SPS i ATN-ISI.

Utrzymanie diurezy w chwili wystąpienia ONN wpływało istotnie na rokowanie odległe chorych z przebyłą ONN. Wystąpienie ONN z zachowaną diurezą było czynnikiem rokowniczo korzystnym. Próg diurezy 300 ml/dobę, przyjęty za granicę oligoanurii był wystarczającym „dyskryminatorem” i dostatecznie uzasadnia konieczność monitorowania diurezy u chorych zagrożonych ONN.

U blisko 1/5 badanych chorych po epizodzie ONN, w okresie obserwacji ambulatoryjnej doszło do rozwinięcia się schyłkowej niewydolności nerek. Oznacza to, że chorzy z utrzymującym się w okresie powypisowym eGFR w przedziale 74 – 25 ml/min i poniżej

tej granicy powinni być postrzegani jako realnie zagrożeni zgonem lub jako kandydaci do leczenia nerkozastępczego.

## **ABSTRACT**

Long-term follow-up in patients with an episode of acute renal failure.

The research aim was a retrospective analysis of long-term follow-up in patients with an episode of ARF treated during the years 1991-2005, at the Chair and Department of Nephrology of the University Hospital in Cracow. Detailed aims led to defining the most often occurring forms of ARF, mortality analysis – as well as its' causes in the studied group of patients during the hospital course of acute symptoms, dialysis treatment and with the period after discharge from the Clinic. Afterwards, the cause of renewed treatment with renal replacement therapy after the first episode was also analyzed. The usefulness of selected scales that evaluate the severity of patients clinical state in respect to long-term prognosis and relationship between amount of diuresis and long-term prognosis was analyzed. The degree of patients' renal impairment before, during and in the post-discharge period of ARF was traced. It was measured as eGFR and/or as concentrations of selected serum markers influencing mortality and the requirement of renewed dialysis treatment in the observed period.

## 8. WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE

<b>α-MSH</b>	– hormon stymulujący melanocyty
<b>ACC</b>	– acetylocysteina
<b>ACEI</b>	– inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
<b>ANF=ANP</b>	– przedsionkowy czynnik natriuretyczny
<b>Anty-MPO</b>	– przeciwciała przeciwko mieloperoksydazie
<b>APACHE</b>	– skala obiektywnej oceny stanu chorych – <i>The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
<b>ARDS</b>	– zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
<b>ATN</b>	– ostra martwica cewek
<b>ATN-ISI</b>	– skala obiektywnej oceny stanu chorych – <i>The Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index</i>
<b>ATP</b>	– adenozynotrójfosforan
<b>BCS-1</b>	– kotransporter typu 1 dla bumetanidu
<b>CO</b>	– rzut serca
<b>CRP</b>	– białko c-reaktywne
<b>CRRT</b>	– metody ciągłe leczenia nerkozastępczego
<b>CSN</b>	– centralny system nerwowy
<b>CVP</b>	– ośrodkowe ciśnienie żyłne
<b>CyA</b>	– cyklosporyna A
<b>DA</b>	– receptor dla dopaminy
<b>DIC</b>	– zespół uogólnionego wykrzepiania śródnaczyniowego
<b>EBM</b>	– medycyna oparta na faktach
<b>ET</b>	– receptor dla endoteliny
<b>FSGS</b>	– ogniskowe segmentalne szkliwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>GFR</b>	– filtracja kłębuszkowa
<b>HD</b>	– hemodializa
<b>HDF</b>	– hemodiafiltracja
<b>HELLP</b>	– zespół objawów chorobowych u kobiet w ciąży charakteryzujący się niedokrwistością hemolityczną, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych oraz małopłytkowością
<b>HF</b>	– hemofiltracja



<b>HUS</b>	– zespół hemolityczno-mocznicowy
<b>ICAM</b>	– białka adhezyjne
<b>Ig</b>	– immunoglobuliny
<b>IL</b>	– interleukiny
<b>iNOS</b>	– indukowalna syntaza tlenku azotu
<b>IRRT</b>	– metody przerywane leczenia nerkozastępczego
<b>KKCz</b>	– koncentrat krwinek czerwonych
<b>KZN</b>	– kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>L-NAME</b>	– nieswoista syntazy tlenku azotu
<b>MOF</b>	– zespół niewydolności wielonarządowej
<b>MPM</b>	– skala obiektywnej oceny stanu chorych – <i>The Mortality Prediction Model</i>
<b>NO</b>	– tlenek azotu
<b>NOS</b>	– syntaza tlenku azotu
<b>NSAID</b>	– niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OATs</b>	– szlak transportu anionów organicznych
<b>OIT</b>	– oddział intensywnej terapii
<b>ONN</b>	– ostra niewydolność nerek
<b>OSF</b>	– skala obiektywnej oceny stanu chorych – <i>The Organ System Failure</i>
<b>PAF</b>	– czynnik aktywujący płytki krwi
<b>Pg</b>	– prostaglandyny
<b>PTH</b>	– parathormon
<b>PW</b>	– ciśnienie zaklinowania
<b>RAA</b>	– układ renina-angiotensyna-aldosteron
<b>RAD</b>	– biologiczna sztuczna nerka – <i>renal assisting device</i>
<b>RGD</b>	– syntetyczny peptyd wiążący się z integryną
<b>RIFLE</b>	– skala oceny stopnia ciężkości uszkodzenia nerek w ONN – <i>risk, injury, failure, lost of function, ESKD (ESRD)</i>
<b>RPGN</b>	– gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>RRT</b>	– leczenie nerkozastępcze
<b>SAPS</b>	– skala obiektywnej oceny stanu chorych – <i>The Simplified Prognostic Score</i>
<b>SIRE</b>	– skala oceny stopnia ciężkości uszkodzenia nerek
<b>SIRS</b>	– zespół uogólnionej reakcji (odpowiedzi) zapalnej
<b>GF=GH</b>	– czynniki wzrostu
<b>TNF</b>	– czynnik rozpadu guza = kachektyna

- TSC** – nośnik wrażliwy na działanie tiazydów
- TxA** – tromboksany
- USG** – badanie ultrasonograficzne

## 9. ANEKS

### 9.1. Skale obiektywnej oceny stanu ciężkości chorych i ich zastosowanie w ocenie pacjentów z ONN

W czasie ostatnich dwudziestu lat opisano znaczną liczbę różnych modeli statystycznych służących ocenie najcięższej chorych. Znakomita większość przyjęła się w intensywnej terapii i anestezjologii i może być używana w różnych OIT niezależnie od kraju, czy kontynentu. Wydaje się, że nowsze, takie jak APACHE III, SAPS II, MPM II są bardziej przydatne dla prognozowania przebiegu klinicznego i rokowania niż ich wersje poprzednie. Mogą być również pomocne w podejmowaniu ważnych decyzji terapeutycznych. Wydaje się, że większość z nich może być równie użyteczna dla oceny pacjentów ze współistniejącą ONN [34, 42, 43, 56, 57, 59, 60, 64, 70, 110, 128, 145, 146, 159, 169, 174, 256]. Poniżej podano krótką charakterystykę wybranych skal.

W 1981 roku *Knaus* i współpracownicy wprowadzają skalę APACHE (*The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Służy ona ocenie stanu ciężkości chorych przyjmowanych do OIT. W jej skład wchodzi 34 zmienne związane z zaburzeniami fizjologicznymi, głównie w zakresie układów: neurologicznego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, pokarmowego, moczowego, a także z zaburzeniami hematologicznymi i metabolicznymi. W obrębie każdego z nich istnieje skala punktowa odzwierciedlająca ich stopień uszkodzenia. Suma wszystkich punktów daje APS (*Acute Physiological Score*). Do niej dolicza się punkty związane z obecnością schorzeń przewlekłych (skala A-D). W 1985 powstała skala APACHE II (punktacja od 0 do 71), będąca zmodyfikowaną wersją poprzedniej. APS ograniczono do 12 zmiennych, ocenianych po 24 godzinach od chwili przyjęcia. Jednocześnie zmieniono znaczenie rokownicze dla niektórych spośród nich (np. podwojono punktację związaną z wystąpieniem niewydolności nerek). Położono również większy nacisk na znaczenie chorób przewlekłych. Chociaż dosyć rozbudowana, jest ona najczęściej używaną do dnia dzisiejszego. APACHE III jest najnowszą wersją, utworzoną w 1991 roku. System oceny powstał na podstawie obserwacji 17440 chorych w 40 OIT. Zakres wartości punktowej oceny całościowej wynosi od 0 do 299. Dużym utrudnieniem jest konieczność oceny aż 78 głównych zmiennych – w praktyce skala ta jest rzadko używana.

SAPS (*The Simplified Acute Physiology Score*) jest uproszczoną i zmienioną formą skali APACHE, służącą ocenie zakładanego ryzyka zgonu (skala logarytmiczna), która szczególnie dobrze przyjęła się w Europie. W pierwotnej wersji system ten zawierał 13 zmiennych, ocenianych w pierwszych 24 godzinach od przyjęcia do OIT. W 1993 roku, na podstawie obserwacji 13152 pacjentów w 137 ośrodkach powstała SAPS II, w której ocenia się 17 zmiennych, w tym 12 fizjologicznych i dodatkowo: wiek, obecność takich schorzeń, jak AIDS, choroba nowotworowa, obecność schorzeń hematologicznych. W 2005 roku powstała SAPS III. Wszystkie zmienne mogą być łatwo oceniane (nie są potrzebne dodatkowe badania biochemiczne) i przeliczane [64]. Istnieje też prosta, matematyczna zależność pomiędzy SAPS i SAPS II:  $SAPS\ II = 0,94 + 2,6 \times SAPS$ .

MPM (*The Mortality Prediction Model*), zaproponowany przez Lemeshow jest prostszą modyfikacją SAPS. W opracowaniu jej użyto analizę regresji wieloczynnikowej, znajdując 7 lub 8 zmiennych mających wpływ na śmiertelność, a ocenianych przy przyjęciu i po następnych 24 (MPM II) oraz 48 godzinach (MPM I). Dwie spośród 8 zmiennych dotyczą stanu wydolności nerek. Są to poziom kreatyniny i objętość moczu. System ten został opracowany głównie z myślą o ocenie prawdopodobieństwa śmierci chorego przed wypisem ze szpitala.

Kolejne trzy skale, chociaż rzadziej używane, znalazły szczególne zastosowanie w ocenie rokowania krótkoterminowego chorych z rozpoznąną ONN [42, 174, 179].

OSF (*The Organ System Failure*) służy ocenie ewentualnych uszkodzeń układów: sercowo-naczyniowego, oddechowego, moczowego, nerwowego i zaburzeń hematologicznych. Jego prostota zastosowania pochodzi z obserwacji dotyczących związku śmiertelności z liczbą uszkodzonych układów/narządów (niedoskonałością tej skali jest brak dokładnej oceny stopnia uszkodzenia poszczególnych układów). Skala ta znajduje również zastosowanie do oceny chorych z ONN.

OSF – ocena wydolności układów/narządów:

- sercowo-naczyniowego (za patologię uznaje się tendencję do hipotonii lub występowanie wstrząsu, również kardiogenne, konieczność stosowania wlewu amin presyjnych, pojawienie się lub nasilenie istotnych hemodynamicznie zaburzeń rytmu),
- oddechowego (kwasica oddechowa, konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej),
- centralnego układu nerwowego (pojawienie lub nasilenie się zaburzeń zachowania, pogorszenia stanu świadomości, za wyjątkiem bezpośrednich skutków zatrucia lub ciężkich zaburzeń metabolicznych),

- nerek (rozpoznanie ONN),
- pojawienie się zaburzeń hematologicznych (ocenie podlegają: RBC, WBC, PLT, APTT, poziom protrombiny – INR, podejrzenie lub rozpoznanie DIC).

Do innych, lecz rzadziej stosowanych systemów i skal oceny należą: SPS (*The Simplified Prognostic Score*) i ATN-ISI (*The Acute Tubular Necrosis Individual Severity Index*). Są one szczególnie polecane do oceny chorych ze współistniejącą ONN.

SPS służy ocenie chorych dializowanych z rozpoznaną ONN, głównie w następstwie ATN. Zawiera w sobie 6 zmiennych wpływających na rokowanie (śmiertelność). Należą do nich: wiek powyżej 60 lat, konieczność wentylacji mechanicznej, obecność oligurii, septyczna przyczyna ONN, podniesiony poziom bilirubiny i konieczność leczenia aminami presyjnymi. Pierwszych pięć zmiennych stanowi niezależne czynniki predykcyjne śmierci chorych z tym rozpoznaniem.

SPS – ocenie podlegają:

- wiek chorego (niekorzystny rokowniczo jest wiek powyżej 65 roku życia),
- wydolność układu oddechowego i ewentualna konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej,
- obecność oligoanurii,
- obecność objawów sepsy i ewentualnej wtórnej ONN,
- pojawienie się hiperbilirubinemii lub jawnej żółtaczki (jako przejawu niewydolności wątroby),
- wstrząs/hipotonia z koniecznością stosowania wlewu amin presyjnych.

ATN-ISI ocenia prawdopodobieństwo śmierci chorych ze współistniejącą ONN w następstwie ATN. Niektóre publikacje wykazują jej wysoką przydatność w ocenie tej grupy pacjentów. Do zmiennych, które podlegają ocenie należą: wiek, płeć, pochodzenie ONN, stan przytomności, obecność: oligurii, żółtaczki, śpiączki, czy konieczność wdrożenia mechanicznej wentylacji. Parametry te rozpatruje się w pierwszych 24 godzinach po rozpoznaniu ONN. Trzeba zaznaczyć, że nie znaleziono korelacji pomiędzy punktacją ATN-ISI a koniecznością wdrożenia specyficznego leczenia (w tym nerkozastępczego).

ATN – ISI – ocenie podlegają:

- wiek chorego (powyżej 65 lat),
- płeć (męska, jako czynnik obciążający),
- obecność oligoanurii,
- obecność hipotensji, wstrząsu (konieczność włączenia wlewu amin presyjnych),

- obecność żółtaczki,
- obecność śpiączki lub ciężkich zaburzeń stanu świadomości (wykluczenie zatrucia substancjami egzogennymi),
- konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej.

Niezależnie od wybranej skali, przy stwierdzonej patologii danej składowej przyznaje się 1 punkt. Poszczególne punkty sumuje się. W niniejszej pracy – niezależnie od skali – oceny poszczególnych zmiennych dokonano w dobie, w której rozpoznano ONN.

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Abassi Z., Hoffman A., Better O.: Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 558-565.
2. Agmon Y., Fucks S., Symon Z. et al.: The endogenous IGF-system in radiocontrast nephropathy. *Am. J. Physiol.* 1998, 274, 480-487.
3. Al-Awqati Q., Oliver J.: Stem cells in the kidney. *Kidney Int.* 2002, 61, 387-395.
4. Alberts K., Fuchs E.: The molecular biology of intermediate filaments protein. *Int. Rev. Cytol.* 1999, 134, 243-249.
5. Alkhunaizi A., Schrier R. W.: Management of acute renal failure. *New Perspectives. Am. J. Kidney Dis.* 1999, 28, 315-328.
6. Allen T. J., Forbes J. M., Jandeleit-Dahm K. et al.: Endothelin end endothelin A/B receptors are increased after ischemic ARF. *Exp. Nephrol.* 2001, 19, 309-315.
7. Alvares Navascues R., Marin R.: Severe maternal complications associated with preeclampsia. *Nephron* 2001, 21, 565-568.
8. Arakawa K., Xie Y., Nishi S. et al.: Expression of osteopontin in gentamicin-induced ATN and its recovery process. *Kidney Int.* 2001, 59, 959-974.
9. Aya A., Saissi G., Bruelle P., Courtieu C. et al.: Severe preeclampsia. Analysis of case with fatal outcome. *J. Obstet. Gynaecol. Biol. Reprod.* 1996, 25, 192-198.
10. Bacallao R., Yu W., Dumm K. et al.: Novel light microscopy imaging techniques in nephrology. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003, 12, 455-461.
11. Backe J., Kristen P., Arlt W., Steck T.: Postpartum rupture of kidney cyst in FPKD and HELLP syndrome. *Geburtshilfe Neonatol.* 1996, 200, 122-124.

12. Baliga R., Ueda N., Walker P. D., Shah S.: Oxidant mechanism in toxic acute renal failure. *Drug Metab. Rev.* 1999, 31, 971-997.
13. Barrett B. J., Murphy S. W., Parfrey P.: Contrast nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 177-82.
14. Barretti P., Soares V. A.: Acute renal failure: clinical outcomes and causes of death. *Renal Fail.* 1997, 19, 253-257.
15. Beerli R., Jaffe R., Ariel I. et al.: Frequent apoptosis in human kidneys after acute renal hypoperfusion. *Exp. Nephrol.* 1997, 5, 399-403.
16. Behrend T., Miller S.B.: Acute renal failure in the cardiac care unit. *Kidney Int.* 1999, 56, 237-243.
17. Bell M., Liljestram E., Granath F. et al.: Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in acute renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 3, 353-360.
18. Bellomo R., Baldwin I., Toshio N. et al.: Long term intermittent renal replacement therapy at an ICU. *Anesteziol. Reanimatol.* 2005, 2, 74-78.
19. Bellomo R.: Noradrenalin and the kidney: friend or foes? *Crit. Care* 2001, 5, 294-298.
20. Bellomo R., Monore P., Matson J. et al.: Extracorporeal blood treatment (EBT) method in SIRS/Sepsis. *Int. J. Artif. Organs* 2005, 28, 441-444.
21. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.: Conference of ADQI Group. *Crit. Care* 2004, 8, 204-212.
22. Ben Lataifa D., Ben Hamada S., Salem N, et al.: Maternal et perinatal morbidity and mortality associated with HELLP syndrome. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2000, 19, 12-18.



23. Bennett W.M., Olyaei A., de Mattos A. et al.: Nephrotoxicity of immunosuppressive drug: new insight oral preventive strategies. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, 7, 384-389.
24. Bennett W.M.: Drug nephrotoxicity: an overview. *Ren. Fail.* 1997, 19, 221-224.
25. Biesenbach G., Janko O., Schmekal B. et al.: Etiology and prognosis of internal medicine. ARF in 1981-1990 and 1991-2000 – an analysis of 510 cases in a single center. *Wien Med. Wochenschr.* 2003, 153, 530-533.
26. Bone R., Dellinger R. P.: To SIRS with love. *Crit. Care Med.* 1998, 26, 178-179.
27. Bonomini V., Coli L., Scolari M. P.: Kidney, patient and new millennium nephrology. *Nephron* 2000, 86, 84-88.
28. Bonventre J.: Pathophysiology of ischemic ARF. *Contrib. Nephrol.* 2004, 144, 19-30.
29. Bottinger E., von Gersdoff G., Simons M., et al.: Novel concepts in understanding and management of acute glomerular proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 951-955.
30. Brady H. R., Adler S.: Cell adhesion molecules and glomerulonephropathies. *Am. J. Med.* 1999, 107, 371-386.
31. Brause M., Deppe C. E., Hollenbreck M. et al.: Congestive heart failure as an indication for CRRT. *Kidney Int.* 1999, 56 (Suppl. 72), 95-98.
32. Brezis M., Heyman S., Shira A. et al.: Proximal tubular injury alternates outer medullary hypoxic damage. *Exp. Nephrol.* 2002, 10, 259-266.
33. Brezis M., Heyman S., Rosen S.: Endotoxin-induced renal failure. A role for tubular hypoxic damage. *Exp. Nephrol.* 2000, 8, 275-282.

34. Briglia A., Paganini E. P.: Acute renal failure in the intensive care unit. Therapy overview, patient risk stratification, complications of renal replacement and special circumstances. *Clin. Chest Med.* 1999, 20, 347-366.
35. Brivet F., Kleinknecht D., Loirat P., Landais P.: Acute renal failure in the ICU - causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit. Care Med.* 1996, 24, 192-198.
36. Buga G., Lumu S.: Hypertensive disorders of pregnancy at Umtata General Hospital. *East. Afr. Med.* 1999, 76, 217-220.
37. Bullock M., Umen A., Finkelstein M., Keane W.: The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1985, 5, 97-103.
38. Cadnapaphornchai P., Taher S., Mc Donald F.D.: Acute drug-associated rhabdomyolysis. An examination of its diverse renal manifestation and complication. *Am. J. Med. Sci.* 1980, 280, 66-71.
39. Cambi V., David S.: Basic therapeutic requirements in the treatment of sepsis in acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 183-186.
40. Carvounis C., Nisar S., Guro-Razuman S.: Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002, 62, 2223-2229.
41. Chanard J.: How to prevent the complication of acute renal insufficiency? *Rev. Pract.* 2001, 51, 385-390.
42. Chen Y., Fang J., Tien Y. et al: Organ system failures predict prognosis in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2000, 23, 8-13.
43. Chertow G. M., Mehta R. L.: In critically ill patients with ARF outcome, not dollars should drive modality choice. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 644-646.

44. Chertow G. M., Sayegh M., Allgren R., Lazarus J. M.: Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? *Am. J. Med.* 1996, 101, 49-53.
45. Chew P., Lincoff A., Gurm H.: Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2005, 64, 442-448.
46. Chiao H.: Alpha-melanocyte stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 1165-1172.
47. Choudhury D., Ahmed Z.: Drug-induced nephrotoxicity. *Renal Dis.* 1997, 81, 705-717.
48. Cincotta R., Brennecke S. P.: Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1999, 60, 23-27.
49. Clavell A., Stingo A., Margulies K. et al.: Role of endothelin receptor subtypes in the in vivo regulation of renal function. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, 455-462.
50. Coll E.: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 29-34.
51. Cole L., Bellomo R., Silvester R., Reeves J.: A prospective, multicenter study of the epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure in a closed ICU system. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162, 191-196.
52. Conger J. D.: Dialysis and related therapies. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 533-540.
53. Conger J. D.: Interventions in clinical acute renal failure: What about data? *Am. J. Kidney Dis.* 1995, 26, 565-576.
54. Conlon P. J., Jefferies F., Krigman H. et al.: Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin. Nephrol.* 1998, 49, 96-101.

55. Conlon P. J., Stafford-Smith M., White W. D. et al.: Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 1158-1162.
56. Corwin H. L., al-Khafagi A.: Acute renal failure and dialysis in chronically, critically ill patients. *Clin. Chest* 2001, 22, 165-167.
57. Corwin H. L., Bonventure J. V.: Acute renal failure in the intensive care unit. Part 1. *Int. Care Med.* 1988, 14, 86-95.
58. Corwin H.L., Bonventure J. V.: Acute renal failure in the intensive care unit. Part 2. *Int. Care Med.* 1988, 14, 150-158.
59. Crump J., Duncan D., Wears R.: Analysis of multiple organ system failure in trauma and nontrauma patients. *Am. Surg.* 1988, 54, 702-708.
60. Csiky B., Molnar M., Karatson A., Bogar L.: Acute renal failure in patients with MOF: risk factors influencing survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 526-527.
61. Cumming A. D.: Acute renal failure and sepsis: therapeutic approaches. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 159-163.
62. Davenport A., Mehta S.: The acute dialysis Quality Initiative. *Adv. Ren. Repl. Ther.* 2002, 9, 273-281.
63. Davison A. M.: Guideline for the management of ARF. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1535-1580.
64. de Mendonca A., Vincent J., Suter P. et al.: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Int. Care Med.* 2000, 26, 915-921.
65. De Vriese A. S., Bourgeon M.: Treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr. Opin. Crit. Care* 2003, 9, 474-480.

66. DeBette M., Samuel D, Ichai P. et al.: Labor complications of the HELLP syndrome without any predictive factors. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1999, 23, 264-271.
67. Deighan C., Wong K., McLaughlin K., Harden P.: Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *Q. J. M.* 2000, 93, 29-33.
68. Denton M., Chertow G. M., Brady H.: Renal-dose dopamine for the treatment acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trails. *Kidney Int.* 1996, 49, 4-14.
69. Di Paolo N., Guarnieri A., Garosi G. et al.: Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 116-120.
70. Douma C. E., Redekop W., van der Meulen J. H. et al.: Predicting mortality in the ICU patients with acute renal failure treated with dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 111-117.
71. Drager L. F., Andrade L., Barros de Toledo J. et al: Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1803-1807.
72. Drakeley A., Le Roux P., Anthony J.: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric ICU. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186, 253-262
73. Druml W.: Long term program of patients with acute renal failure: is intensive worth it? *Int. Care Med.* 2005, 31, 1145-1147.
74. Druml W.: Nutritional management of acute renal failure. *J. Ren. Nutr.* 2005, 15, 63-70.
75. Druml W.: Acute renal failure in not a cute renal failure! *Int. Care Med.* 2004, 30, 1886-1890.

76. Du Bose T., Warnock D. G., Mehta R. L. et al.: Acute renal failure in the 21<sup>st</sup> century. *Am. Kidney Dis.* 1997, 29, 793-799.
77. Dunham M. C.: Clinical impact of CRRT on Multiple Organ Failure. *World Surg. J.* 2001, 25, 669-676.
78. Dybkowska K., Michalska-Krzanowska G., Pikula E. et al.: HELLP syndrome. Case report. *Ginekol. Pol.* 1998, 69, 607-610.
79. Edwards R. M., Trizna W., Stach E.: Endothelin-1 binding to renal brush border and basolateral membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 345, 229-232.
80. Eliahou H., Matas Z., Nuzik D.: Acute renal failure in the 90s: Prevention and accelerated recovery. *Ren. Fail.* 1996, 18, 323-332.
81. Eriksen B. O., Hoft K. R., Solberg S.: Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective, cross-over validation of a clinical algorithm. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 77-81.
82. Erley C. M.: Does hydration prevent radio-contrast induced acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 1064-1066.
83. Espinosa G., Lopez Farne A., Cernadas M. R. et al.: Role of endothelin in the physiopatology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits. *Kidney Int.* 1996, 50, 776-783.
84. Esson M., Schrier R.: Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137, 744-752.
85. Fang J., Chen Y., Huang C.: Unusual presentation of MPG in HELLP syndrome associated with ARF. *Ren. Fail.* 2000, 22, 641-646.

86. Fiaccadori E., Lombardi M., Leonardi S. et al.: Prevalance and clinical outcome associated with preexisting malnutrition and acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 581-593.
87. Fiaccadori E., Maggiore U., Clima B. et al.: Incidence, risk factors and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int.* 2001, 59, 1510-1520.
88. Fiaschi-Taesch N., Santos S., Reddy V. et al.: Prevention of acute ischemic renal failure by targeted delivery of growth factors to the proximal tubule in transgenic mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 112-125.
89. Firmat J., Zucchini A., Martin R., Aguirre C.: A study of 500 cases of acute renal failure 1978-1991. *Ren. Fail.* 1994, 16, 91-99.
90. Firth J. D.: Clinical approach to the patient with acute renal failure. In: *Oxford textbook of clinical nephrology.* (red. Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J. P., Kerr D. N., Ritz E., Winearls C.G.). Ed. Oxford Medical Publications, 1998, 1557-1582.
91. Forni L., Hilton P. J.: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1303-1309.
92. Franklin S. C., Vijayan A., Sicard G. et al.: IGF-1 enhances renal function in a patient with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 150-153.
93. Frost L., Pedersen R., Bentzen S. et al.: Short and long term outcome in a consecutive series of 419 patients with acute dialysis-requiring renal failure. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993, 27, 453-462.
94. Fujisawai K., Maruyama Y., Nakamura K., Nagane M.: A case of acute renal failure associated with rhabdomyolysis - possible role of hyperreninemia. *Nippon Jinzo Gakkai* 1994, 10, 1164-1174.

95. Gabow P. A., Kaehry W. D., Kelleher S. P.: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1996, 61, 141-150.
96. Gambaro G., Bertaglia G., Puma G. et al.: Diuretics and dopamine for the prevention and treatment of acute renal failure: A critical reappraisal. *J. Nephrol.* 2002, 15, 213-219.
97. Gardeil F., Gaffney G, Morrison J.: Severe HELLP syndrome remote from term. *Ir. Med. J.* 2001, 94, 54-58.
98. Gastaldello K., Melot C., Kahn R. J. et al.: Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 224-230.
99. Gellai M.: Identification of novel kidney-specific gene down regulated in acute ischemic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000, 279, 426-439.
100. Gentric A., Cledes J.: Immediate and long-term prognosis in acute renal failure in the elderly. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991, 6, 86-90.
101. Gettings L., Reynolds H. N., Scalea T.: Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early versus late. *Int. Care Med.* 1999, 25, 805-813.
102. Gortner L., Pohlandt F., Bartmann P. et al.: Short-term outcome in infant with birth weights less than 1750g born to mothers with HELLP syndrome. *J. Perinat. Med.* 1992, 20, 25-28.
103. Groeneveld A. B., Kniper J., Shitsky A. et al.: Mechanical ventilation and ARF. *Crit. Care Med.* 2005, 33, 1408-1415.
104. Groeneveld A. B., Andrews P., Azoulay E. et al.: Year in review in intensive care medicine, 2004. *Intensive Care Med.* 2005, 31, 177-188.



105. Guerin C., Girard R., Selli J. M. et al.: Initial versus delayed acute renal failure in the ICU. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002, 161, 872-879.
106. Guerin C., Girard R., Selli J. M. et al.: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the ICU: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Int. Care Med.* 2002, 134, 1433-1446.
107. Haddad B., Barton J., Livingston J. et al.: HELLP syndrome versus severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183, 1475-1484.
108. Haddad B., Barton J., Livingston J. et al.: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183, 444-460.
109. Hakim R. M.: Influence of the dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 1-10.
110. Halstenberg W. K., Goormastic M., Paganini E. P.: Validity of four models for predicting outcome in critically ill acute renal failure. *Clin. Nephrol.* 1997, 47, 81-86.
111. Hamel M. B., Phillips R. S., Davis R. B. et al.: Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. *Ann. Int. Med.* 1997, 127, 195-202.
112. Hammerman M. R.: Growing new kidneys in situ. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004, 8, 169-177.
113. Helguera-Martinez A., Tenorio-Maranon R., Vigil-de Gracia P. et al.: HELLP syndrome. Analysis of 102 cases. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1996, 65, 37-45.
114. Heering P., Brause M., Grabensce B.: Strategies for the treatment of ARF in intensive care units: the aspect of dosing. *Ren. Fail.* 2004, 26, 209-213.

115. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hussing J. et al.: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004, 66, 1115-1122.
116. Himmelfarb J.: Success and challenge in dialysis therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 2068-2070.
117. Hirschberg R., Kopple J. D.: Nutritional therapy in patients with renal failure. In: *Care of renal patients.* (Ed. Levine D. Z.): W. B. Saunders Comp. 1991, 178-180.
118. Hirschberg R., Kopple J. D., Lipsett P. et al.: Multicenter clinical trial of recombinant IGF 1 in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999, 55, 2423-2432.
119. Hanicki Z.: Wyniki leczenia ostrej niewydolności nerek dializami w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1973, 4, 339-343.
120. Hanicki Z.: Wyniki leczenia ostrej niewydolności nerek w Polsce w latach 1972-79. *Przegl. Lek.* 1981, 38, 325-330.
121. Hanicki Z., Sułowicz W., Kuźniewski M. i wsp.: Wyniki leczenia ostrej niewydolności nerek w ośrodkach dializ Polski Południowej w latach 1981-90. *Przegl. Lek.* 1992, 49, 80-84.
122. Hojs R., Sinkovic A.: Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren. Fail.* 2000, 21, 675-684.
123. Huh W., Kim D., Kim M. et al.: Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 478-484.
124. Humes H., Fissel W., Weitzel W. et al.: Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004, 66, 1578-1588.

125. Humes H., Fissel W., Weitzel W. et al.: Metabolic replacement of kidney function in uremic animals with bioartificial kidney containing human cells. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 1078-1087.
126. Humes H., Fissel W., Weitzel W. et al.: The bioartificial kidney in the treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002, 2 (Suppl. 1), 121-125.
127. Humes H.: Insight into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity. *Am. N. Y. Acad. Sci.* 1999, 884, 815-818.
128. Hutchinson C., Craig S., Ridley S.: Sequential organ scoring as a measure of effectiveness of critical care. *Anaesthesia* 2000, 55, 1149-1154.
129. Ix J., McCulloch C., Chertow G.: Theophylline for prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2747-2753.
130. Jerkić M., Vargić J., Jonović D. et al.: L-Arginine reduces tubular cell injury in post ischemic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 1398-1407.
131. Jorres A.: Acute renal failure. Extracorporeal treatment strategies. *Minerva Med.* 2002, 93, 329-334.
132. Kaiser T., Berezowicz P., Duszyńska W., Kubler A.: A case of HELLP complicated by ARF and ARDS. *Pol. Merk. Lek.* 1996, 1, 276-281.
133. Kale S.: Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 42-49.
134. Kaloyanides G. J.: Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 130-134.
135. Kamesh L., Harper L., Savage C.O.: ANCA-positive vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1953-1960.

136. Kanagasundaram N. S., Paganini E. P.: Critical care dialysis – a Gordian knot (but is untying the right approach?). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 2590-2594.
137. Kaufman J., Dhakal M., Patel B., Hamburger M.: Community-acquired acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 17, 191-198.
138. Kellen M., Aronson S., Roizen M. F. et al.: Predictive and diagnostic tests of renal failure. *Rev. Anesth. Analg.* 1994, 78, 134-142.
139. Kellerman P.: Perioperative care of the renal patient. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 1674-1688.
140. Kellum J., Decker M. J.: Use of dopamine in ARF: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2001, 29, 1526-1531.
141. Kelly K., Molitoris B.: Acute renal failure in the new millennium: time to consider combination therapy. *Sem. Nephrol.* 2000, 20, 4-19.
142. Kierdorf H. P.: Current aspects of extracorporeal renal replacement therapy. *Internist* 2000, 41, 1062-1070.
143. Klahr S.: L-arginine as a therapeutic tool in kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2004, 24, 389-394.
144. Klinge J.: Intermittent administration of furosemide or continuous infusion in critically ill infants and children: does it make a difference? *Int. Care Med.* 2001, 27, 623-624.
145. Knaus W. A.: Improving intensive care performance. *Mayo Clin. Proc.* 2005, 80, 164-165.
146. Kniemeyer H. W., Kessler T., Reber P. U. et al.: Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm, a permanent challenge or a waste of resources? Prediction of outcome using a multiorgan dysfunction score. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000, 19, 190-196.

147. Knoche J., East C.: Rhabdomyolysis in transplant patients. *J. Nephrol.* 1998, 11, 221-223.
148. Knotek M.: Endotoxemic renal failure in mice: role of TNF independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001, 59, 2243-2249.
149. Koffer A.: Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann. Intern. Med.* 1996, 85, 22-23.
150. Kohli H., Bhaskaran M., Muthukumar T. et al.: Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 212-217.
151. Koppel C.: Clinical features, pathogenesis and management of drug induced rhabdomyolysis. *Med. Tox. Adv. Drug Exper.* 1989, 4, 108-126.
152. Kopple J. D.: The nutrition management of the patient with acute renal failure. *J. Parent. Entern. Nutr.* 1996, 20, 3-12.
153. Korkeila M., Ruokonen E., Takala J.: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Int. Care Med.* 2000, 26, 1824-1837.
154. Kribben A., Edelsiein C., Schrier. R.: Pathophysiology of acute renal failure. *J. Nephrol.* 1999, 12 (Suppl. 2), 142-151.
155. Kruś S.: Zaburzenia ukrwienia nerek. W: *Patomorfologia nerek.* (red. Kruś S.), Wyd. PZWL, 1998, 301-308.
156. Lake E. W., Humes H. D.: Acute renal failure: directed therapy to enhance renal tubular regeneration. *Semin. Nephrol.* 1994, 14, 83-97.

157. Lameire N., Verbeke M., Vanholde R.: Prevention of clinical acute tubular necrosis with drug therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 1992-2000.
158. Lauriat S., Linas S.: The role of neutrophils in acute renal failure. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 498-504.
159. Lemeshow S., Le Gall J. R.: Modeling the severity of illness of ICU patients. A system update. *JAMA* 1994, 272, 1049-1055.
160. Liano F.: Once upon a time, did ARF exist in nephrology? *Nephrologia* 2001, 21, 230-240.
161. Liano F., Teruel J.: Treatment of tubular necrosis. *Rev. Clin. Esp.* 2001, 201, 145-147.
162. Liano F., Pascual J.: Outcomes in acute renal failure. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 541-550.
163. Lieberthal W., Nigam S. K.: Acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000, 278, 1-12.
164. Lin F.: Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 1188-1199.
165. Lins R., Elseviers M., Daelemans R., De Broe M. E.: Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1098-1101.
166. Liss P., Carlson P., Housell P. et al.: ET-A receptor antagonist BQ 123 prevent radiocontrast media-induced renal hypoxia. *Acta Radiol.* 2003, 44, 447-453.
167. Liu Y.: Hepatocyte growth factor and the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11, 23-30.

168. Lopez-Novoa J.: Potential role of PAF in acute renal failure. *Kidney Int.* 1999, 55, 1672-1682.
169. Lohr J., McFarlane M. J., Grantham J.: A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 11, 254-259.
170. Macias-Nunez J., Fernandez R., Martinez-Maldonado M. et al.: Verapamil prevents acute renal functional impairment. *Renal Fail.* 2003, 25, 727-737.
171. Mallick N. P.: Renal impairment in myeloma. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13 (Suppl. 7), 30-32.
172. Marik P., Iglesias J.: Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am. J. Med.* 1999, 107, 387-390.
173. Mashlach E., Sela S., Weinstein T. et al.: Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischemic acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 542-551.
174. Matuszkiewicz-Rowińska J. W: Ostra niewydolność nerek (red. Matuszkiewicz-Rowińska J.). Wyd. Lek. PZWL, 2006.
175. McMinn J., George J.: Evaluation of women with clinically suspected TTP-HUS during pregnancy. *J. Clin. Apheresis* 2001, 16, 202-210.
176. McCarthy J. T., Albright R. Jr., Snelsner M. et al.: Patient survival and renal recovery in ARF: randomized comparison of cellulose acetate and polysulfone membrane dialysers. *Mayo Clin. Proc.* 2000, 75, 1141-1147.
177. McCulloch P. A., Wolyn R., Rocher L. L., Levin R. N.: Acute renal failure after coronary intervention. *Am. J. Med.* 1997, 103, 368-375.

178. Mehta R. L.: Spectrum of acute renal failure in the ICU: The PICARD experience. *Kidney Int.* 2004, 66, 1613-1621.
179. Mehta R. L., Pascual M. T., Gruta C. G. et al.: Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 13, 1350-1357.
180. Melnikov V.: Neutrophil-independent mechanism of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 1083-1091.
181. Memoli B., Fuiano G., Di Fillippo S. et al.: Guidelines for dialysis. Replacement therapy for ARF in critically ill patients. *G. Ital. Nephrol.* 2004, 21 (Suppl. 28), 1-10.
182. Menahem S., Perry G. J., Dowling J., Thompson N. M.: Hypokaliemia-induced acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 2216-2218.
183. Mertinez de Ita A., Garcia Caceres E., Helguera Martinez A. et al.: ARF in HELLP syndrome. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1998, 66, 462-469.
184. Mindell J., Chertow G. M.: A practical approach to acute renal failure. *Med. Clin. North. Am.* 1997, 81, 731-748.
185. Molitoris B., Marrs J.: The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am. J. Med.* 1999, 106, 583-592.
186. Morgera S., Kraft A., Siebert G. et al.: Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1021-1030.
187. Morrissey J., Gino G., Tolley T. et al.: Induction of CD 14 in tubular epithelial cells during kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 1681-1690.
188. Mounier-Vehier C., Equine O., Valat-Rigot A. et al.: Hypertensive disorders in pregnancy. *Presse. Med.* 1999, 28, 880-886.



189. Mucelli R. P., Bertolotto M.: Imaging techniques in acute renal failure. *Kidney Int.* 1998, 66 (Suppl. 9), 102-105.
190. Mueller C.: Zapobieganie nefropatii wywołanej przez radiologiczne środki cieniujące u chorych poddawanych przezskórnej wewnątrznacyniowej angioplastyce wieńcowej-porównanie dwóch metod nawadniania. *Med. Prakt.* 2002, 9, 73-76.
191. Nambi P., Pullen M., Wu H. et al.: Down regulation of kidney neutral endopeptidase mRNA: possible mechanism of ischemia-induced acute renal failure. *Moll. Cell. Biochem.* 1999, 197, 53-59.
192. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F. et al.: Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 293-299.
193. Noiri E.: Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001, 281, 948-957.
194. Nolan C., Anderson R.: Hospital-acquired acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 4, 710-718.
195. Okusa D.: The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 2002, 4, 133-141.
196. O'Leary M. J., Bihari D.: Preventing renal failure in the critically ill. *BMJ* 2001, 322, 1437-1438.
197. Ong A. C., Newley L., Dashwood M.: Expression and cellular localisation of renal endothelin-1 receptor subtype. *Nephron Exp. Nephrol.* 2004, 93, 80-84.
198. Ostric V., Radovic M., Tomovic M., Djukanovic L.: An improvement in outcome of acute renal failure in polytraumatized patients. *Ren. Fail.* 2004, 26, 647-653.

199. Ozdemir F., Akcay A., Haberal M.: Dialysis modalities in patients with acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16 (Suppl. 6), 18-20.
200. Paller M.: Acute renal failure: controversies, clinical trials and future directions. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 482-489.
201. Palmer S. M., Roche P., Roche A. et al.: Acute renal failure after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 1468-1476.
202. Parikh C., Jani A., Melnikov V. et al.: Urinary interleukin-18 is a marker of human ATN. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 405-414.
203. Park K., Chen A., Bonventre J.: Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 11870-11876.
204. Parker T. F., Blake P. G.: Report of the International Society of Nephrology. *Adv. Ren. Repalce. Ther.* 2003, 10, 100-103.
205. Pinsky M. R.: Pathophysiology of sepsis and MOF. *Contrib. Nephrol.* 2004, 144, 31-43.
206. Poole B., Schrier R.: Acute renal failure in intensive care unit. In *Textbook of critical care*. 5-th edition. F. Mitchell, E. Abraham, et al. Elsevier. Philadelphia 2005.
207. Porter G.: Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 146-156.
208. Portis R., Jacobs M., Skerman J., Skerman E.: HELLP syndrome pathophysiology and anesthetic considerations. *AANA J.* 1997, 65, 37-42.
209. Prendergast B. D., George C. F.: Drug-induced rhabdomyolysis: mechanism and management. *Postgr. Med. J.* 1993, 69, 333-336.

210. Price P., Megyesi J., Safirstein R.: Cell cycle regulation: repair and regeneration in acute renal failure. *Semin. Nephrol.* 2003, 23, 449-459.
211. Pruchnicki M., Dasta J.: Acute renal failure in hospitalized patients: Part I. *Ann. Pharmacother.* 2002, 36, 1261-1267.
212. Pruchnicki M., Dasta J.: Acute renal failure in hospitalized patients: Part II. *Ann. Pharmacother.* 2002, 36, 1430-1442.
213. Rabelink T., Luscher T.: NO-synthase: from experimental to therapeutic application. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 1, 1-10.
214. Racusen L.: Epithelial cell shedding in acute renal injury. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998, 25, 273-275.
215. Rahman T. M., Tracher D.: Management of acute renal failure on the intensive care unit. *Clin. Med.* 2002, 2, 108-113.
216. Rarok A., Stegeman C., Limburg P. et al.: Neutrophil membrane expression of PR3 proteinase is related to PR3-ANCA-associated vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 2232-2238.
217. Reynolds J., Norgan V., Bhambra U. et al.: Anti-C8 monoclonal antibody therapy is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune ARF. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 359-369.
218. Rihal C., Textor S., Grill D. E. et al.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002, 105, 2259-2264.
219. Robertson S., Newbigging K., Isles C. G. et al.: High incidence of renal failure requiring short-term dialysis: a prospective observational study. *QJM.* 2002, 95, 585-590.

220. Rodriguez Gonzales D., Godina Gallardo M., Hernandez Chavez A. et al.: Severe pre-eclampsia, HELLP syndrome and renal failure. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1998, 66, 48-53.
221. Rodriguez M., Valles M., Sirvent J. et al: Mortality and risk factors in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunctions. *Med. Clin. (Barc.)* 1998, 111, 247-250.
222. Rogers S., Talcott M., Hammerman M.: Transplantation of pig metanephroi. *ASAIO J.* 2003, 49, 48-52.
223. Ron D., Taitelman U., Michaelson M. D.: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch. Intern. Med.* 1994, 144, 277-281.
224. Ronco C., Pohlmeier R., Tetta C.: Intermittent or continuous treatment of acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 2417-2430.
225. Ronco C., Bellomo R.: Prevention of acute renal failure in the critically ill. *Nephron* 2003, 93, 13-22.
226. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.: Continuous renal replacement therapy: opinions and evidence. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 2002, 9, 229-244.
227. Ronco C., Tetta C.: Dialysis patients and cardiovascular problems. *Expert Rev. Med. Devices* 2005, 2, 681-687.
228. Rudnick M., Fishbane S., Durham J., Marco K.: N-acetylcysteine in prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 251-260.
229. Rudnick M., Goldfarb S.: Pathogenesis of contrast-induced nephropathy. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003, 4 (Suppl. 5), 28-33.
230. Rutkowski B.: Ostra niewydolność nerek. W: *Dializoterapia w codziennej praktyce* (red. Rutkowski B.). Wyd. MAKmed 1998, 23-32.

231. Safirstein R. L.: Cell cycle events during renal injury. *Ren. Fail.* 1999, 21, 427-431.
232. Sakellariou G.: Plasmapheresis as a therapy in specific forms of acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9 (Suppl. 4), 210-218.
233. Schena F. P., Abbatista M.: STEM cells and kidney diseases. *Min. Med.* 2004, 95, 411-418.
234. Schetz M.: Non-renal indications for CRRT. *Kidney Int.* 1999, 56 (Suppl. 72), 88-94.
235. Schiffh H., Lang S. M., Konig A. et al.: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective, case-controlled study. *Lancet* 1999, 344, 570-572.
236. Schramm L., Wuerich T., Heldbreder G. et al.: Endotoxin-induced ARF in rats: effect of L-arginine and NO synthase inhibition on renal function. *J. Nephrol.* 2005, 18, 374-381.
237. Schrier R., Wang W.: Acute renal failure in sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 35-45.
238. Schumer M.: Morphologic, biochemical and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief period of renal ischemia. *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 831-838.
239. Schwilk B., Wiedeck H., Stein B. et al.: Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Int. Care Med.* 1997, 23, 1204-1211.
240. Seidner D., Matarese L., Steiger E.: Nutritional care of critically ill patients with acute renal failure. *Semin. Nephrol.* 1998, 14, 53-63.

241. Sheikh R., Yasmeen S., Paul M. et al.: Spontaneous intrahepatic hemorrhage and hepatic rupture in the HELLP syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999, 28, 323-325.
242. Shi Y., Melnikov V., Schrier R., Edelstein C.: Downregulation of calpain inhibitor protein calpastatin by caspases during renal ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000, 279, 509-517.
243. Shieh S. D., Lin Y. F.: A prospective study of calcium metabolism in rhabdomyolysis and acute renal failure. *Nephron* 1995, 4, 428-432.
244. Sibai B.: Thrombophilia and severe preeclampsia. *Hypertension* 2005, 46, 1252-1253.
245. Silvester W.: Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the Intensive Care Unit. *Kidney Int.* 1998, 53, 138-141.
246. Solomon R.: Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin. Nephrol.* 1998, 18, 551-557.
247. Srikrishna S., Gielchinsky I., Parsonnet V.: Mannitol, furosemide and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann. Thor. Surg.* 2000, 69, 506-510.
248. Stene J.: Renal failure in the trauma patients. *Critic. Care Clin.* 1999, 6, 111-119.
249. Stevens P. E., Tamimi N., Al-Hasani M. K. et al.: Non-specialist management of acute renal failure. *QJM.* 2001, 94, 533-540.
250. Sulowicz W., Walatek B., Sydor A. et al.: Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med. Sci. Monit.* 2002, 8, 24-27.
251. Sutton T., Fisher C. J., Molitoris B.: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002, 62, 1539-1549.

252. Szumilak D., Sułowicz W., Walatek B.: Rhabdomyolysis: występowanie, przyczyny, powikłania i leczenie. *Przegl. Lek.* 1998, 5, 274-279.
253. Teehan G.: Dialysis membrane and modality in acute renal failure: understanding discordant meta-analysis. *Semin. Dial.* 2003, 16, 356-360.
254. Thakar C., Liangos O., Yared J. P. et al.: ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 742-751.
255. Thurman J., Scott M. L., Ljubanovic D., Holers V.: Acute tubular necrosis is characterized by activation of alternate pathway of complement. *Kidney Int.* 2005, 1, 524-530.
256. Timsit J., Fosse J., Troche G., et al for the OUTCOMEREA Study Group, France. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 2002, 30, 2151-2164.
257. Tome L., Yu L., de Castro L., Campos S. B. et al.: Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 1139-1145.
258. Tonelli M., Mans B., Feller-Kopman D.: Acute renal failure in the ICU: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 875-885.
259. Traeger J.: The changing patterns of acute renal failure. In: *Progress in Acute Renal Failure.* (Ed. Cantarovich F., Rangoonwala B., Verho M.). Hoechst Marion Roussel, 1998, 5-9.
260. Tran D. D.: Clinical staging system for acute pancreatitis. *Am. J. Med.* 2005, 98, 213-215.
261. Vigil-De Gracia P.: Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001, 73, 215-219.

262. Vigil-De Gracia P.: Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001, 72, 17-21.
263. Vivino G., Antonelli M., Moro M. et al.: Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Int. Care Med.* 1998, 24, 808-814.
264. Walatek B., Różycki A., Sułowicz W.: Czasowy dostęp naczyniowy u chorych dializowanych, w materiale Kliniki Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. *Nefrol. Dial. Pol.* 2001, 58, 985-988.
265. Waldman S., Schulz S.: The guanylyl cyclase family of natriuretic receptors. *Vitam. Horm.* 1999, 123-151.
266. Walker P. D., Barri Y., Shah S.: Oxidant mechanism in gentamicin nephrotoxicity. *Ren. Fail.* 1999, 21, 433-442.
267. Wang W.: Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003, 284, 532-537.
268. Wang W.: Endothelial nitric oxide synthase deficient mice exhibit increased susceptibility to endotoxin-induced acute renal failure. *Renal Physiol.* 2004, 287, 1044-1048.
269. Wangsiripaisan A., Gengaro P., Edelstein C., Schrier R.: Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. *Kidney Int.* 2001, 59, 932-940.
270. Weisberg L., Kurnik B., Allgren R. et al.: Prospective study of ANP for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 31, 674-680.



271. Westhuyzen J.: Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 543-551.
272. Yuasa S., Takahashi N., Shoji T. et al.: A simple and early prognostic index for acute renal failure patients requiring renal replacement therapy. *Artif. Organs* 1998, 22, 273-278.
273. Zager R. A., Lockhead K., Khanasch F.: Anesthetic effects on the glycerol model of rhabdomyolysis-induced ARF in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 305-309.
274. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al.: Acute renal failure in patient undergoing cardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994, 1107, 1489-1495.

