

**Багин Владимир Анатольевич**

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПОКАЗАНИЯ К  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Назаров Андрей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Скорняков Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук

**Брусин Константин Михайлович**

**Ведущая организация:** Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, г. Москва.

Защита состоится «16» марта 2011 года в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».  
по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина,3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17), а с авторефератом на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru) .

Автореферат разослан «08» февраля 2011года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**В.А. Руднов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Острое почечное повреждение (ОПП) – сложный синдром, который до настоящего времени не имеет общепринятого определения и диагностической концепции. Лишь в последнее время благодаря мультидисциплинарному подходу удалось сделать своеобразный прорыв в этой области. Весомый вклад в изучение диагностических критериев, классификации острого почечного повреждения, патогенеза и терапии внесли такие авторитетные международные организации как Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) и Acute Kidney Injury Network (AKIN). Благодаря проведенным исследованиям возникла концепция стадийного протекания острого почечного повреждения/недостаточности. Одним из отражений этого подхода стала классификация AKIN. Согласно AKIN – критериям, под острым повреждением почек (ОПП) понимается быстрое (в течение 48 часов) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение креатинина сыворотки крови на 26 мкмоль/л (0.3 мг/дл) и более, или относительное его нарастание в 1.5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза менее чем 0.5 мл/кг/час в течение 6-ти часов. Риск неблагоприятного исхода может в значительной степени зависеть от степени тяжести ОПП по AKIN.

Одной из наиболее важных является концепция потенциальной преодолимости и обратимости ранних стадий острого почечного повреждения, в связи, с чем определенную значимость приобретает раннее выявление и начало терапии ОПП. Усилия, предпринимаемые с целью предотвращения прогрессирования ОПП, включая консервативные методы и почечно-заместительную терапию, могут способствовать снижению летальности.

Настоящее исследование было предпринято с целью выявления группы пациентов, у которых раннее проведение постоянной гемофильтрации препятствует прогрессированию почечной дисфункции и может способствовать благоприятному клиническому исходу.

### **Цель исследования**

Установить факторы риска развития острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе и факторы риска летального исхода при сепсис-ассоциированном почечном повреждении и оценить клиническую эффективность ранней постоянной гемофильтрации.

### **Задачи исследования**

1. Определить атрибутивную летальность и отношение шансов риска смерти при развитии острого почечного повреждения, показать диагностическую ценность шкалы AKIN.
2. Выявить факторы риска развития острого почечного повреждения и факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при развитии почечного повреждения.
3. Изучить влияние раннего применения постоянной гемофильтрации на почечную функцию и показатели кислотно-щелочного состояния.
4. Оценить эффективность ранней постоянной гемофильтрации при сепсис-ассоциированном почечном повреждении по показателям тяжести состояния по шкале SOFA и по уровню 28-суточной летальности.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Острое почечное повреждение наряду с острой сердечной недостаточностью, ОДН и энцефалопатией является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом. Атрибутивная летальность при развитии острого почечного повреждения составляет 28.21%, а отношение шансов риска смерти – ОШ=3.20 (95% ДИ 1.78-20.30). Риск неблагоприятного исхода в значительной степени зависит от степени тяжести ОПП по AKIN.
2. Факторами риска развития ОПП являются септический шок длительностью более 1 суток и возраст старше 60 лет. Факторами риска смерти при развитии ОПП являются: септический шок, ОДН,

энцефалопатия, длительность ОПП  $\geq 1$  суток, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II  $>15$  баллов и по шкале SOFA  $>6$  баллов.

3. Раннее применение продленной гемофильтрации у пациентов с неолигурической формой ОПП благоприятно влияет на почечную функцию, что подтверждается повышением уровня диуреза и снижением концентрации креатинина, нормализацией показателей кислотно-основного состояния.
4. Раннее применение продленной гемофильтрации способствует благоприятному клиническому исходу, что определяется динамикой снижения тяжести состояния по шкале SOFA и снижением уровня 28-суточной летальности на 29.46%.

### **Научная новизна работы**

Определена атрибутивная летальность и отношение шансов риска смерти при развитии сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения. Выявлена положительная корреляция между степенью тяжести по шкале AKIN и летальностью.

Показано, что факторами риска развития острого почечного повреждения при тяжелом сепсисе являются септический шок и возраст старше 60 лет, а факторами риска смерти являются ОДН, энцефалопатия, септический шок, длительность ОПП  $\geq 1$  суток, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II  $>15$  баллов и по шкале SOFA  $>6$  баллов.

Доказано, что раннее начало продленной гемофильтрации у пациентов с неолигурической формой острого почечного повреждения II-III стадии по шкале AKIN благоприятно воздействует на почечную функцию, показатели кислотно-щелочного состояния и выживаемость.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование позволило обосновать необходимость применения шкалы AKIN для диагностики и прогнозирования исходов при сепсис-ассоциированном остром почечном повреждении.

Показана целесообразность определения в клинической практике факторов риска развития и факторов риска неблагоприятного исхода при ОПП.

Определена группа пациентов с тяжелым сепсисом и неолигурической формой острого почечного повреждения соответствующей II-III стадии по шкале AKIN, у которых раннее проведение почечно-заместительной терапии в виде продленной гемофильтрации позволяет улучшить клинические исходы.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы работы доложены на научно-практической конференции «Методы экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии», (г. Екатеринбург, 2007 г.); VI международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», (г. Москва, 2008 г.); международной научной школы для молодежи «Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, трансплантология, реаниматология, нанотехнологии». (г. Екатеринбург, 2009 г.); научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2010», (г. Екатеринбург, 2010 г.); на проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург 2010 г.).

### **Публикации и внедрение результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано четыре научных публикации, из них три в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации №1, анестезиологии и реанимации №5, хирургического отделения №1, отделения хронического

диализа и детоксикации МУ «Городская Клиническая Больница №40» г. Екатеринбурга. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 9 отечественных и 117 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 27 таблицами и 10 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии на базе МУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга.

Дизайн: ретроспективное, когортное исследование. В исследование включались пациенты, госпитализированные для лечения в отделение анестезиологии и реанимации №1 МУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга с 2007 по 2010 годы.

Работа проведена в два этапа. На первом этапе в исследование включены пациенты с клиникой тяжелого сепсиса; проведена оценка роли острого почечного повреждения в структуре СПОН и изучена эпидемиология, факторы риска развития и факторы риска летального исхода при сепсис-ассоциированном ОПП.

На втором этапе из включенных в исследование пациентов выделены две группы больных с клиникой неолитурического ОПП II-III стадии по AKIN и проведено сравнение клинического течения сепсис-ассоциированного почечного повреждения в группе ранней продленной гемофильтрации и группе стандартной консервативной терапии.

Критериями для включения на первом этапе исследования явились:

1. Мужчины и женщины в возрасте более 18 лет.
2. Наличие инфекционного очага в брюшной полости, забрюшинном пространстве, мочевыводящих путях, в легких, инфекции кожи и мягких тканей; что определяется одним или более следующих признаков: наличие лейкоцитов в стерильной в норме жидкости, перфорация внутренних органов, УЗИ и/или КТ – признаки некротизирующего панкреатита с предполагаемым инфицированием, рентгенологические признаки пневмонии в сочетании с продукцией гнойной мокроты; синдром связанный с высоким риском инфекции (например, восходящий холангит).
3. Наличие у пациентов, по меньшей мере, двух из следующих критериев синдрома системной воспалительной реакции (ACCP/SCCM 1992): внутренняя температура  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ; частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 90$  ударов/мин, за исключением больных с заболеванием, вызывающим повышение ЧСС или больных, которые получают лечение, способное предотвращать тахикардию; частота дыхания  $> 20$  дыханий/мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт ст или потребность в искусственной вентиляции легких в связи с острой дыхательной недостаточностью; число лейкоцитов  $>12\,000/\text{мм}^3$  или  $<4\,000/\text{мм}^3$  или более 10% незрелых нейтрофилов в формуле крови.
4. Наличие у пациентов, по меньшей мере, одного из следующих критериев органной недостаточности (A. Baue, E. Faist, D. Dry, 2000):
  - для нарушения функции сердечно-сосудистой системы – систолическое артериальное давление должно быть  $<90$  мм рт ст или среднее артериальное давление  $<70$  мм рт ст в течение не менее одного часа, несмотря на адекватную инфузионную терапию, адекватный внутрисосудистый объем или использование вазопрессоров в целях поддержки систолического давления  $>90$  мм рт ст или среднего артериального давления  $>70$  мм рт ст;



- для нарушения функций дыхательной системы – соотношение  $pO_2/FiO_2 < 250$  или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме или необходимость в проведении искусственной вентиляции легких;
- для нарушения функции печени – увеличение содержания билирубина выше  $20 \text{ мкмоль/л}$  в или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы;
- для нарушения функций свертывающей системы – число тромбоцитов  $< 100.000/\text{мм}^3$ ;
- для метаболической дисфункции –  $pH \leq 7.3$ , дефицит оснований  $\geq 5.0 \text{ ммоль/л}$ ;
- для дисфункции центральной нервной системы – балл по шкале Глазго менее 15.
- для нарушения функции почек – использовались критерии AKIN: быстрое (в течение 48 часов) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение креатинина сыворотки крови на  $26 \text{ мкмоль/л}$  ( $0.3 \text{ мг/дл}$ ) и более, или относительное его нарастание в 1.5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза менее чем  $0.5 \text{ мл/кг/час}$  в течение 6-ти часов.

Критериями исключения являлись:

1. Беременные и кормящие женщины.
2. Пациенты моложе 18 лет.
3. Тяжесть по шкале APACHE II  $< 8$  баллов.
4. Пациенты, имеющие в качестве первоначального субстрата сепсиса инфицированные ожоги и нейроинфекцию.
5. Отказ пациента или его законных представителей от участия в исследовании.

На втором этапе исследования в когорте пациентов с сепсисом выделены больные, соответствующие следующим критериям:

1. Неолигурические формы ОПП, соответствующие по уровню креатинина и уровню клубочковой фильтрации II-III стадии по AKIN
2. Отсутствие таких плохо корригируемых состояний, как постреанимационная болезнь, рефрактерный септический шок.
3. Предполагаемый срок жизни больного составляет более 24 часов.

Среди пациентов с ОПП часть больных получала стандартную консервативную терапию, принятую в клинике (инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и прочее) и заместительную почечную терапию в виде продленной вено-венозной гемофильтрации – группа продленной гемофильтрации, а часть – только консервативную терапию – группа стандартной терапии.

Все пациенты получали терапию сепсиса согласно рекомендациям международной группы SSC (Surviving Sepsis Campaign, 2008) и РАСХИ (Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, 2004).

Все пациенты включались в исследование на основе добровольного информированного согласия и с разрешения этического комитета.

В первые 24 часа от момента госпитализации в ОРИТ проводилась оценка тяжести состояния по шкале APACHE II. В момент госпитализации так же оценивались следующие показатели: возраст, пол пациента и сопутствующая патология.

По амбулаторным картам или из анамнеза фиксировалось наличие следующей сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунокомпроментированные состояния, наличие злокачественных новообразований, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности).

Тяжесть органно-системных нарушений и ежедневная динамическая оценка органной дисфункции в течение 10 суток от момента включения в исследование проводилась по шкале SOFA .

Диагностика острого почечного повреждения (ОПП) осуществлялась согласно критериям AKIN:

- ОПП I стадии – увеличение концентрации креатинина на 26.4 мкмоль/л (0.3 мг/дл) или увеличение в 1.5-2 раза от базального уровня; и/или диурез менее 0.5 мл/кг/час в течение 6 часов;
- ОПП II стадии – увеличение концентрации креатинина в 2-3 раза от базального уровня; и/или диурез менее 0.5 мл/кг/час в течение 12 часов;
- ОПП III стадии – увеличение концентрации креатинина более чем в 3 раза от базального уровня или концентрация креатинина  $\geq 354$  мкмоль/л (4 мг/дл) с острым увеличением, по крайней мере на 44 мкмоль/л (0.5 мг/дл); и/или диурез менее 0.3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов.

Все пациенты наблюдались в течение 28-суток после момента включения в исследование. Была проведена оценка следующих показателей:

- 28-дневная летальность от любых причин;
- длительность пребывания в ОРИТ;
- длительность госпитализации;
- потребность в механической вентиляции легких;
- наличие и продолжительность органной недостаточности,

Проведена оценка некоторых особенностей интенсивной терапии, потенциально способных повлиять на формирование ОПП или исходы при его наличии:

- гидробаланс, определяемый как ежедневно, так и суммарно за 10 суток терапии от момента включения в исследование;

- объемы инфузии коллоидных растворов суммарно за 10 суток терапии от момента включения в исследование;
- применение нефротоксичных антибиотиков.

У пациентов имеющих почечное повреждение вне зависимости от отсутствия или наличия заместительной-почечной терапии оценивались дополнительные показатели:

- Почечная функция. Критериями ее оценки являлись концентрация креатинина и азота мочевины, диурез, потребность в диуретической терапии, потребность в заместительной-почечной терапии и в родственных методах, длительность почечной дисфункции.
- Метаболическая недостаточность. Критериями ее оценки являлись уровень рН, концентрация бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ).

В группе пациентов, получающих продленную гемофильтрацию дополнительно к вышеперечисленному проводилась оценка следующих параметров:

- длительность почечно-заместительной терапии;
- дозы антикоагулянта (гепарин);
- наличие осложнений связанных с проводимой процедурой гемофильтрации.

Процедура постоянной гемофильтрации проводилась на аппарате Multifiltrate Fresenius Medical Care.

Сосудистый доступ осуществлялся при помощи установки 2-х или 3-х просветного катетера для гемодиализа/гемофильтрации в подключичную или внутреннюю яремную вену.

Объемная скорость кровотока поддерживалась в диапазоне 150-250 мл/мин. При наличии возможности процедуру гемофильтрации старались проводить в течение 72 часов. У ряда пациентов, при наличии клинических

показаний, процедура продолжалась дольше. Так же не исключалось продолжение заместительной-почечной терапии в виде интермиттирующего гемодиализа или сочетание гемофильтрации и ЛПС-адсорбции. Смену гемофильтра производили при риске его тромбоза, но не реже одного раза в 72 часа.

Антикоагуляцию проводили внутривенным введением раствора гепарина в дозе 500-2000 МЕ/час под контролем каолинового времени свертывания. Субституат вводили в режиме предилюции. Объем замещения субституатом старались поддерживать в диапазоне 30-35 мл/кг/час.

Первичный скрининг прошло 98 пациентов с диагнозом тяжелый сепсис. Исключено по причине несоответствия критериям включения на I этапе исследования 12 пациентов. В группе оставшихся 86 пациентов проведена оценка роли почечного повреждения в структуре СПОН, определены факторы риска ОПП и факторы риска смерти. На втором этапе скрининга критериям включения соответствовало 50 пациентов с неолигурической формой ОПП II-III стадии по AKIN. Из них 27 пациентов – получили консервативную терапию (группа стандартной терапии – I группа), а 23 пациента – стандартную консервативную терапию и постоянную гемофильтрацию (группа постоянной гемофильтрации – II группа) (рис. 1).

У всех 86 пациентов, включенных в исследование, был установлен диагноз – тяжелый сепсис, синдром полиорганной недостаточности. Основными причинами сепсиса явились: перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей и другие (инфекции мочевыводящих путей, внутри и внебольничные пневмонии, холангит) (табл. 1).

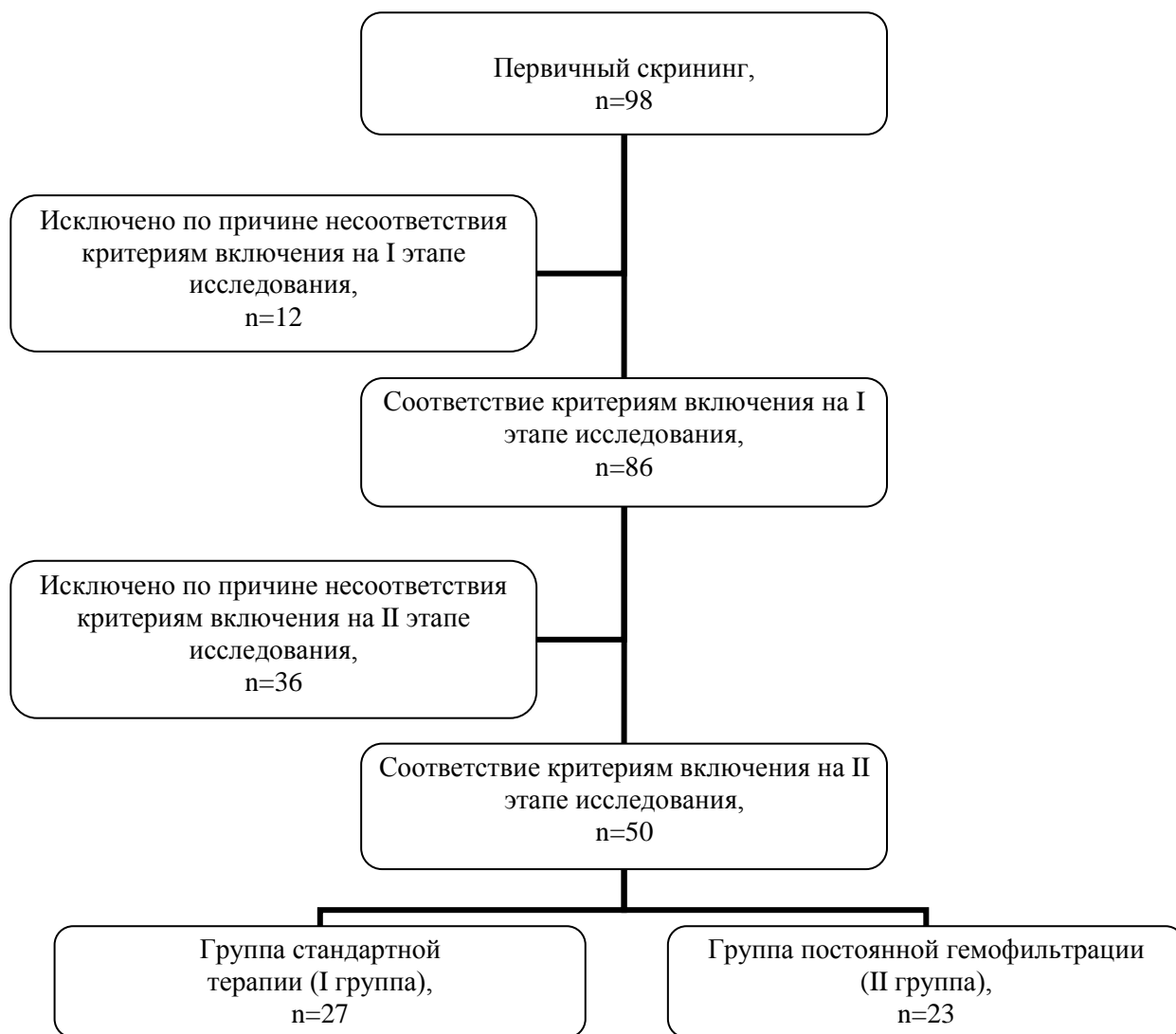


Рис. 1 Исследуемая популяция пациентов

Таблица 1

## Нозологические причины тяжелого сепсиса

Нозология	Количество пациентов
Перитонит, n (%)	46 (53.5)
Некротизирующий панкреатит, n (%)	18 (20.9)
Инфекции кожи и мягких тканей, n (%)	9 (10.5)
Другие, n (%)	13 (15.1)

Средний возраст обследованных пациентов составил 56.5 (41; 72) лет (медиана и интерквартильный размах). Средние сроки пребывания в ОРИТ составили 11.5 (7; 20) дней, а сроки госпитализации – 19 (10; 28) дней. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II составила 16 (12; 21) баллов, а по шкале SOFA – 6 (4; 8) баллов. Общая летальность в группе – 47 (54.7%) пациентов (табл. 2).

Таблица 2

## Характеристика пациентов включенных на I этапе исследования

Показатель	Значение
Всего пациентов, n (%)	86 (100)
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), лет	56.5 (41; 72)
Пол, мужчин/женщин, n	46/40
Длительность госпитализации, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	19 (10; 28)
Длительность пребывания в ОРИТ, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	11.5 (7; 20)
АРАСНЕ II, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	16 (12; 21)
SOFA, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	6 (4; 8)
Летальность, n (%)	47 (54.7)

Me – медиана

Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили

Характеристика пациентов на II этапе исследования указана в таблице 3. Пациенты в группе гемофильтрации и группе стандартной терапии были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния по шкалам АРАСНЕ II и SOFA. Значительно различались средние сроки пребывания в ОРИТ: 12.00 (5.00; 12.25) сут. в I группе и 21.50 (11.00; 30.00) сут. во II группе,  $p=0.0274$ ; и

средние сроки госпитализации, соответственно 20.00 (16.75; 20.00) и 38.00 (30.00; 54.00) сут.,  $p=0.0002$ . Госпитальная летальность в I группе составила 18 пациентов (66.67%), во II группе – 12 (52.17%),  $p=0.4515$ .

Таблица 3

## Характеристика пациентов включенных на II этапе исследования

Показатель	I группа, n=27 (станд. терапия)	II группа, n=23 (ПГФ)	p
Пол, муж/жен	12/15	13/10	0.5704
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), лет	59.00 (49.00; 71.00)	54.00 (38.00; 59.75)	0.0543
APACHE II, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	19.00 (14.50; 23.00)	20.00 (16.00; 27.00)	0.4658
SOFA, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), балл	7.00 (5.00; 8.75)	8.00 (7.00; 9.00)	0.1035
Длительность пребывания в ОРИТ, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	12.00 (5.00; 12.25)	21.50 (11.00; 30.00)	0.0274
Длительность госпитализации, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), суток	20.00 (16.75; 20.00)	38.00 (30.00; 54.00)	0.0002
Госпитальная летальность, n (%)	18 (66.67)	12 (52.17)	0.4515

Me – медиана

Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили

ПГФ – постоянная гемофильтрация



Статистическая обработка проводилась при помощи программ Excel для Windows XP, MedCalc® (version 11.4.2.0., Mariakerke, Belgium).

Для выявления факторов риска развития острого почечного повреждения и факторов риска смерти использовалось отношение шансов (ОШ) и ROC-анализ. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка W. В связи с отсутствием условий применения параметрических методов анализ количественных данных проводился при помощи U-теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), где Me – медиана, Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили. При оценке качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону и точный критерий Фишера. Для создания кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера. Взаимосвязь некоторых параметров волемиического статуса и тяжести ОПП с одной стороны и летальности с другой изучалась путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее часто возникающая органная дисфункция в структуре ПОН – это острая дыхательная недостаточность, встречающаяся у 68 из 86 пациентов (79.07%). На втором месте по распространенности стоит острое почечное повреждение, встречающееся у 65 из 86 пациентов (75.58%). Так же в группу наиболее частых дисфункций входят: коагулопатия, энцефалопатия и сердечно-сосудистая недостаточность, встречающиеся соответственно у 58.14%, 54.65% и 52.33% пациентов. Менее чем у половины пациентов встречается печеночная недостаточность. При анализе той или иной органной дисфункции, важным представляется оценка ее длительности. Дольше всего существуют дыхательная недостаточность – 10 (6.75; 19.25) суток и энцефалопатия – 9 (6; 17) суток. Третье место делят почечное повреждение – 5 (2; 10) суток и коагулопатия – 5 (3; 8) суток.

Для оценки степени риска смерти, возникающего при развитии той или иной органной дисфункции, использовался метод расчета отношения шансов (ОШ). Наибольший риск неблагоприятного исхода возникает при развитии энцефалопатии, ОШ=18.89 (95% ДИ 6.36-56.04). Отношение шансов риска смерти при развитии острой сердечной и дыхательной недостаточности составляют соответственно –10.90 (95% ДИ 3.99-29.81) и 6.02 (95% ДИ 1.78-20.30). Значительно меньшее влияние на исходы оказывает развитие печеночной дисфункции и коагулопатии.

Несмотря на то, что почечное повреждение не является ведущим фактором риска смерти, и занимает лишь четвертое место в группе органных повреждений (ОШ=3.20, 95% ДИ 1.78-20.30), прогноз в значительной степени зависит от стадии ОПП по AKIN. Из 65 пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП было выявлено: 15 пациентов с I стадией, 19 – со II стадией и 31 – с III стадией. Наряду с увеличением тяжести почечного повреждения возрастает и риск неблагоприятного исхода. При развитии I стадии ОПП отношение шансов риска смерти составляет 1.33 (95% ДИ 0.33-5.27), при развитии II стадии – 2.22 (95% ДИ 0.61-7.97), при III стадии – 6.85 (95% ДИ 1.98-23.64). Госпитальная летальность в группе пациентов при ОПП I стадии составляет 40.00% (умерло 6 пациентов из 15), при ОПП II стадии – 52.63% (умерло 10 пациентов из 19), при ОПП III стадии – 77.42% (умерло 24 пациента из 31),  $p=0.0480$ . Общая госпитальная летальность в группе пациентов с острым почечным повреждением составляет 61.54% (умерло 40 пациентов из 65) по сравнению с пациентами без ОПП – 33.33% (умерло 7 пациентов из 21),  $p=0.0450$ . Таким образом, атрибутивная летальность у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии ОПП любой степени тяжести по шкале AKIN составляет не менее 28.21%.

Для выявления предикторов риска ОПП у пациентов с тяжелым сепсисом было так же использовано отношение частоты изучаемого параметра – отношение шансов (ОШ). Было установлено два главных фактора риска развития ОПП, во-первых, это возраст старше 60 лет, ОШ=3.10 (95% ДИ 1.01-

9.46). Во-вторых, это развитие септического шока и особенно его продолжительность >1 суток, ОШ=3.73 (95% ДИ 1.22-11.40).

При изучении эпидемиологии сепсис-ассоциированного ОПП, целесообразно выделять факторы риска летального исхода. Факторы риска смерти мы поделили на три группы: особенности преморбидного фона, показатели, отражающие тяжесть заболевания и особенности интенсивной терапии.

Нами обнаружено три главных фактора преморбидного фона влияющих на риск летального исхода. Ведущим фактором является наличие злокачественного новообразования, ОШ=8.00 (95% ДИ 1.01-66.95), так же немаловажное значение имеет наличие ИБС, ОШ=7.07 (95% ДИ 2.26-22.17); и возраст старше 60 лет, ОШ=3.19 (95% ДИ 1.11-9.13).

Среди факторов, отражающих тяжесть заболевания, на первом месте среди факторов риска смерти стоят следующие органые дисфункции: энцефалопатия, ОШ=13.36 (95% ДИ 3.25-54.96), септический шок, ОШ=9.50 (95% ДИ 2.97-30.42) и острая дыхательная недостаточность, ОШ=6.94 (95% ДИ 1.66-29.05).

Тяжесть течения самого почечного повреждения так же имеет значение. Летальность значительно увеличивается при наличии олигурии, ОШ=5.54 (95% ДИ 1.13-27.13) и при продолжительности почечной дисфункции более 1 суток, ОШ=4.24 (95% ДИ 1.12-16.04). Если рассматривать органную дисфункцию как критерий тяжести воспалительного каскада при сепсисе, то становятся ясными причины увеличения летальности. Интегральный показатель, каковым является тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA, позволяют выявить контингент пациентов, подверженных наиболее высокому риску летального исхода. Тяжесть состояния по шкале APACHE-II >15 баллов или по шкале SOFA >6 баллов достоверно увеличивает летальность, соответственно ОШ=7.11 (95% ДИ 2.31-21.92) и 3.86 (95% ДИ 1.31-11.34).

Из множества факторов, отражающих особенности интенсивной терапии, потенциально влияющих на риск смерти при ОПП, нами выявлено два главных: во-

первых, это потребность в ИВЛ, ОШ=11.38 (95% ДИ 2.77-46.83), во-вторых, это потребность в применении петлевых диуретиков, ОШ=3.48 (95% ДИ 1.19-10.19).

Интересным представляется взаимосвязь летальности с выраженным положительным гидробалансом в процессе инфузионной терапии в группе пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП. Используя методологию отношения шансов, удалось установить, что положительный гидробаланс  $\geq 8000$  мл за 10 суток терапии, достоверно повышает риск летального исхода, ОШ=3.54 (95% ДИ 1.23-10.16). Однако положительный гидробаланс не является независимым предиктором, напрямую влияющим на летальность. Более выраженное влияние оказывают факторы, которые вынуждают проводить массивную инфузионную терапию, такие как тяжесть острого почечного повреждения и особенно наличие септического шока.

Мы использовали возможности ROC-анализа для оценки прогностической ценности шкал APACHE II, SOFA и AKIN, использующихся в оценке тяжести состояния у пациентов с ОПП. Шкала APACHE II является наиболее ценной в прогностическом плане для пациентов с острым почечным повреждением, AUC=0.865 (95% ДИ 0.755-0.938), обладает высокой чувствительностью – 90% (95% ДИ 76.3-97.1) и приемлемой специфичностью - 73.9% (95% ДИ 51.6-89.7). Несмотря на то, что шкала AKIN уступает в прогностической значимости шкале APACHE II, она обладает высокой чувствительностью при диагностике I-II стадии и высокой специфичностью при диагностике III стадии, кроме того, шкала AKIN существенно проще и позволяет врачу быстро оценить тяжесть состояния и прогноз при сепсис-ассоциированном ОПП.

В лечении ОПП применяется два главных направления: консервативное лечение и почечно-заместительная терапия. Основным в консервативной терапии является: инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и прочее. Активная или почечно-заместительная терапия ОПП основана на применении диализных методов.

В исследуемой группе пациентов применялись постоянная гемофильтрация, изолированно или в сочетании с интермиттирующим гемодиализом или с ЛПС-адсорбцией. Заместительно-почечная терапия применялась у 23 из 65 пациентов с ОПП, что составило 35.38 %. Частота применения и разновидности диализной терапии в значительной степени зависели от тяжести ОПП. В I стадии по AKIN диализные технологии вообще не применялись. Во II стадии у 5 пациентов (26.32%) применялась постоянная гемофильтрация, в III стадии – гемофильтрация у 10 пациентов (32.23%), сочетания гемофильтрации и гемодиализа у 5 пациентов (16.13%), гемофильтрации и ЛПС-адсорбции у 3 пациентов (9.67 %).

На втором этапе исследования пациенты были разделены на две группы: I группа (стандартной терапии) и II группа (продленной гемофильтрации). Пациенты I группы в качестве терапии направленной на почечное повреждение получали стандартную, принятую в клинике терапию. Пациенты II группы помимо стандартной терапии получили продленную гемофильтрацию. Проведена оценка влияния ранней продленной гемофильтрации на течение почечной дисфункции и летальность.

В качестве критериев оценки почечной функции мы применяли уровень диуреза, концентрацию креатинина и мочевины. В процессе проведения интенсивной терапии в обеих исследуемых группах наблюдалось увеличение диуреза, отражающее улучшение почечной функции. Причем в группе продленной гемофильтрации диурез увеличивался более интенсивно в течение всего времени наблюдения, достигая достоверной разницы на 7-10 сутки терапии. В процессе терапии улучшение почечной перфузии и ренопротективные эффекты стандартной консервативной терапии и продленной гемофильтрации способствовали снижению концентрации креатинина в обеих группах пациентов, причем в группе продленной гемофильтрации в течение всего периода исследования наблюдались стабильно более низкие показатели. Достоверно более низкая концентрация креатинина во II группе зафиксирована на 3-5 сутки терапии.

Несмотря на явные отличия в динамике снижения концентрации мочевины, нами не получены достоверные отличия между группами, что еще раз подтверждает факт ненадежности мочевины как маркера тяжести острого почечного повреждения в условиях выраженного катаболизма.

Нами исследована динамика изменения двух маркеров кислотно-основного состояния, имеющих патологические изменения в условиях метаболического ацидоза при почечном повреждении: рН крови и концентрация бикарбоната ( $\text{HCO}_3$ ). Самая распространенная причина острого метаболического ацидоза у пациентов с сепсисом и ОПП состоит в усиленном образовании в тканях организма лактата и нарушении экскреции водородных ионов и реабсорбции бикарбоната натрия канальцами почек. Поэтому степень сдвига рН и  $\text{HCO}_3$  в сторону ацидоза может быть критерием тяжести ОПП и наоборот, нормализация этих показателей – признаком восстановления почечной функции. В ходе интенсивной терапии уровень рН повышался в обеих группах, однако, в группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии метаболический ацидоз был купирован, тогда как в группе стандартной терапии ацидоз сохранялся вплоть до шестых суток от начала исследования.

Уровень  $\text{HCO}_3$  в группе гемофильтрации уже на вторые сутки терапии нормализовался, тогда, как в группе стандартной терапии нормализация уровня бикарбоната была достигнута только с седьмым суткам от начала исследования.

Для оценки влияния продленной гемофильтрации на течение тяжелого сепсиса и острого почечного повреждения нами проведена сравнительная оценка изменения тяжести состояния по шкале SOFA. Динамика снижения тяжести состояния более выражена в группе гемофильтрации, достоверная разница в баллах по шкале SOFA получена с шестых суток терапии и сохранялась до конца периода наблюдения. При оценке  $\Delta$ -SOFA – разницы между общим баллом на день наблюдения и общим баллом на входе в исследование достоверные различия в пользу группы гемофильтрации получены со вторых суток терапии.

В качестве одного из критериев эффективности проводимой ранней гемофильтрации нами принят критерий 28-суточной выживаемости, начиная с момента диагностики острого почечного повреждения. К 28 суткам терапии в I группе умерло 15 из 27 (55.56%) пациентов, во II группе 6 из 23 пациентов (26.10%),  $p=0.0470$ .

На практике довольно сложно показать влияние почечно-заместительной терапии на госпитальную выживаемость, особенно при тяжелом сепсисе и септическом шоке, поскольку сам факт потребности в диализе является одним из факторов риска летального исхода. В нашем исследовании в группе стандартной терапии госпитальная летальность составила 66.67% (умерло 18 из 27 пациентов), в группе продленной гемофильтрации – 52.17% (умерло 12 из 23 пациентов, что показывает повышение выживаемости пациентов в группе с ПГФ на 14.5%,  $p=0.4515$ .

## ВЫВОДЫ

1. Атрибутивная летальность при развитии острого почечного повреждения составляет 28.21%, а отношение шансов риска смерти – ОШ=3.20 (95% ДИ 1.78-20.30), причем прогноз зависит от стадии ОПП по AKIN. Шкала AKIN обладает высокой чувствительностью при диагностике I-II стадии и позволяет врачу быстро оценить тяжесть состояния и прогноз при сепсис-ассоциированном ОПП.

2. Факторами риска развития ОПП является возраст пациента >60 лет и развитие септического шока, особенно его продолжительность >1 суток. Факторами риска летального исхода у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при развитии почечного повреждения являются наличие злокачественного новообразования, ИБС, энцефалопатия, септический шок, ОДН, олигурия, продолжительность ОПП более 1 суток, тяжесть состояния по шкале APACHE-II >15 или по шкале SOFA >6 баллов, потребность в ИВЛ, потребность в применении петлевых диуретиков, выраженный положительный гидробаланс в процессе инфузионной терапии.

3. Раннее применение постоянной гемофильтрации обладает ренопротективным эффектом, что определяется достоверным увеличением уровня диуреза и снижением концентрации креатинина, а так же быстрой нормализацией показателей кислотно-щелочного состояния (рН и  $\text{HCO}_3$ ).

4. Применение ранней продленной гемофильтрации оказывает благоприятное влияние на клиническое течение сепсис-ассоциированного почечного повреждения, что подтверждается более выраженной динамикой снижения тяжести состояния по шкале SOFA и снижением уровня 28-суточной летальности на 29.46%,  $p=0.0470$ .

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки риска развития острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом необходимо учитывать следующие факторы: возраст пациента  $>60$  лет и развитие септического шока, особенно его продолжительность  $>1$  суток.

2. Для раннего выявления острого почечного повреждения у пациентов с тяжелым сепсисом целесообразно использовать шкалу AKIN.

3. Для оценки прогноза при развитии сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения необходимо учитывать следующие факторы риска смерти: злокачественное новообразование, ИБС, энцефалопатия, септический шок, ОДН, олигурия, продолжительность ОПП более 1 суток, тяжесть состояния по шкале APACHE-II  $>15$  или по шкале SOFA  $>6$  баллов, потребность в ИВЛ, потребность в применении петлевых диуретиков, выраженный положительный гидробаланс  $\geq 8000$  мл за 10 суток терапии.

4. Выявление у пациентов с тяжелым сепсисом неолигурической формы острого почечного повреждения соответствующей II-III стадии по шкале AKIN может явиться показанием для раннего проведения почечно-заместительной терапии в виде постоянной гемофильтрации, изолированно или в сочетании с родственными технологиями.



## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Continuous Hemofiltration and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. / A.V. Nazarov, V.A. Bagin, T.V. Zhdanova [et al.] // Blood Purif .- 2008 .- Vol. 26 .- P. 4.
2. Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе. / В.А. Багин, А.В. Назаров, Т. В. Жданова [и др.] // Инфекции в хирургии.- 2010.- №4.- С. 17-19.
3. Острое почечное повреждение при сепсисе. / В.А. Багин, А.В. Назаров, Т. В. Жданова [и др.] // Уральский медицинский журнал.- 2010.- №13.- С. 159-165.
4. Эпидемиология, оценка тяжести и исходы острого почечного повреждения у больных с тяжелым сепсисом. / В.А. Багин, А.В. Назаров, Т. В. Жданова [и др.] // Уральский медицинский журнал.- 2010.- №13. .- С. 87-90.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГД – гемодиализ

ДИ – доверительный интервал

КФ – клубочковая фильтрация

ЛПС-адсорбция – технология, основанная на адсорбции липополисахаридов

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПГФ – продленная гемофильтрация

ПЗТ – почечно-заместительная терапия

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ADQI – от англ. Acute Dialysis Quality Initiative (группа по изучению проблем гемодиализа)

AKIN – от англ. Acute Kidney Injury Network (группа по изучению острых почечных повреждений)

APACHE II – от англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений)

AUC – от англ. Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)

ROC-анализ – от англ. Receiver Operating Characteristic analysis (анализ диагностической эффективности метода на основе построения ROC кривой)

SOFA – от англ. Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / динамическая оценка органной недостаточности)

Багин Владимир Анатольевич

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПОКАЗАНИЯ  
К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России 22.12.2010 г.

---

Подписано в печать 22.12.2010г. 2010 г. Формат 60 x 84/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 10.

Отпечатано в ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития. г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.