

Эпидемиология, оценка тяжести и исходы острого почечного повреждения у больных с тяжелым сепсисом

Багин В.А., проф. Назаров А.В., проф. Жданова Т. В., Добрынина О.В.
Городская клиническая больница №40, Екатеринбург
Уральская Государственная Медицинская Академия, г. Екатеринбург

Epidemiology and outcomes of acute renal injury at patients with severe sepsis

Bagin V.A., Nazarov A.V., Zdanova T. V., Dobrinina O.V.

Резюме

В исследование включено 86 пациентов с тяжелым сепсисом. Основными этиологическими причинами сепсиса являлись перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей. Установлено, что в этой группе пациентов частота острого почечного повреждения (ОПП) любой степени тяжести согласно шкале AKIN составляет 75.6%. Атрибутивная летальность при развитии ОПП составляет 28.2%. Факторами риска развития ОПП при сепсисе является возраст >60 лет и септический шок длительностью более 1 суток. Факторами риска летального исхода при ОПП являются септический шок, ОДН, энцефалопатия, длительность ОПП более 4 суток, ОПП III стадии по AKIN, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II ≥ 15 баллов и по шкале SOFA ≥ 6 баллов. **Ключевые слова:** острое почечное повреждение, тяжелый сепсис, шкала AKIN, факторы риска, атрибутивная летальность

Summary

86 patients with severe sepsis were examined. The most frequent reasons of a sepsis were peritonitis, acute necrotizing pancreatitis, skin and soft tissue infections. Frequency of acute renal failure was 75.6%, and attributive mortality was 28.2%. Risk factors of acute renal injury were age > 60 years and a septic shock. Risk factors of a lethal outcome were septic shock, respiratory failure, encephalopathy, duration of acute renal injury more than 4 days, AKIN III, oliguria, the expressed positive hydrobalance during intensive therapy, APACHE II score ≥ 15 , SOFA score ≥ 6 .

Key words: acute renal injury, severe sepsis, AKIN, risk factors, attributive mortality

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – сложный синдром, который до настоящего времени не имеет общепринятого определения и диагностической концепции. В 2007 году благодаря мультидисциплинарному подходу международная исследовательская группа Acute Kidney Injury Network (AKIN) предложили концепцию острого почечного повреждения, как более общего понятия, чем острая почечная недостаточность [1]. 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 часов. Уровень диуреза является

самым специфичным параметром для диагностики ОПП и может использоваться у септических пациентов лишь при адекватном восполнении дефицита жидкости и отсутствии постренальных причин олигурии. Согласно концепции AKIN острое повреждение почек включает три стадии (таб. 1).

Установлено, что частота ОПН в ОРИТ составляет 5-7%, а летальность в этой группе пациентов может достигать 60% и более [2]. Систематический обзор, включающий публикации с 1956 по 2004 годы, продемонстрировал сохраняющуюся высокую летальность при почечной недостаточности (около 50%), несмотря на явный технический прогресс в области интенсивной терапии за эти годы [3].

Многоцентровое исследование показало, что острое почечное повреждение является независимым фактором риска смерти в ОРИТ [2], однако мало изученным остается категория пациентов с сепсис-ассоциированным почечным повреждением.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное, когортное. В исследование включались пациенты, госпитализированные для лечения в отделение анестезиологии и реанимации.

Ответственный за ведение переписки -
Багин Владимир Анатольевич,
620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189,
Тел.: (343) 266-95-03
E-mail: bagin@land.ru

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек по AKIN

стадия	концентрация креатинина сыворотки	диурез
I	увеличение на 26.4 мкмоль/л (0.3 мг/дл) или увеличение в 1.5-2 раза от базального уровня	менее 0.5 мл/кг/час в течение 6 ч
II	увеличение в 2-3 раза от базального уровня	менее 0.5 мл/кг/час в течение 12 ч
III	увеличение более чем в 3 раза от базального уровня или концентрация креатинина ≥ 354 мкмоль/л (4 мг/дл) с острым увеличением, по крайней мере на 44 мкмоль/л (0.5 мг/дл)	менее 0.3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Таблица 2. 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)

нимации №1 МУ "ГКБ № 40" г. Екатеринбурга с 2007 по 2009 годы.

Цель исследования – изучение эпидемиологии, факторов риска развития и факторов риска летального исхода при сепсис-ассоциированном ОПП.

Критериями для включения явились: наличие инфекционного очага, синдром системной воспалительной реакции, определяемый по критериям ACCP/SCCM 1992 [4] и наличие органной дисфункции согласно шкале (A. Baue, E. Faist, D. Dry, 2000) [5].

Оценка тяжести состояния пациента и синдрома полиорганной недостаточности производилась по шкале APACHE II [6], а оценка степени выраженности острого почечного повреждения – согласно классификации AKIN. В исследование не включались пациенты с ожоговым сепсисом и нейроинфекцией.

Всего по данным критериям в исследование включено 86 пациентов. Все пациенты получали терапию сепсиса согласно рекомендациям международной группы SSC (Surviving Sepsis Campaign, 2008) [7] и РАСХИ (Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, 2004) [8].

Основными причинами для диагностики тяжелого сепсиса явились: перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей и другие (инфекции мочевыводящих путей, внутри и внебольничные пневмонии). См. таблицу 2.

Статистическая обработка: 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). Доверительные интервалы (ДИ) для отношения шансов рассчитывались по методам Armitage P. и Berry G. [9]. 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 (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили.

При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 по Пирсону. В случае если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были <10 , использовали поправку Йетса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера.

Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0.05.

Результаты их обсуждения

Диагноз «острое почечное повреждение» согласно шкале AKIN, был выставлен у 65 пациентов. Таким образом, частота развития ОПП у пациентов с тяжелым сепсисом составила – 75.6% (65 из 86 больных). Группы пациентов были сопоставимы по полу, и возрасту. Средний возраст в группе пациентов с ОПП составил 59 (43.5; 72.25) лет, а группе без ОПП 50 (35; 62) лет ($p=0.07$). Тяжесть состояния в группе пациентов с ОПП была существенно выше, чем в группе пациентов без ОПП, соответственно 18 (14; 23) и 10 (8; 13.25) баллов по шкале APACHE II, и 6 (4.25; 9) и 3 (3; 5) по шкале SOFA. Не обнаружено значимых различий в сроках пребывания в ОРИТ и средних сроках госпитализации в обеих группах пациентов. Летальность при развитии ОПП значительно выше (61.5%) по сравнению с пациентами без ОПП (33.3%). Таким образом, атрибутивная летальность у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии ОПП любой степени тяжести по шкале AKIN составляет не менее 28.2% (таб. 3).

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

Таблица 3. Характеристика исследуемых групп пациентов, Me (Q1; Q3)

Показатель	Пациенты с ОПП N=65	Пациенты без ОПП N=21	P
Муж/жен	36/29	10/11	0.71
Возраст (лет)	59 (43.5; 72.25)	50 (35; 62)	0.07
APACHE II (балл)	18 (14; 23)	10 (8; 13.25)	< 0.01
SOFA (балл)	6 (4.25; 9)	3 (3; 5)	0.01
Длительность пребывания в ОРИТ (дней)	9 (6; 15)	12 (7; 22.25)	0.08
Длительность госпитализации (дней)	19 (9.75; 31.75)	19 (12.75; 24.75)	0.98
Летальность	40 (61.5%)	7 (33.3%)	0.04

Таблица 4. Факторы риска развития ОПП при тяжелом сепсисе

Фактор риска	ОШ*	(95% ДИ)	P
Возраст > 60 лет	3.10	1.01-9.46	< 0.05
Мужской пол	1.36	0.51-3.66	> 0.05
Септический шок	2.13	0.78-5.78	> 0.05
Септический шок > 1суток	2.91	1.01-8.46	< 0.05
ХПН	3.63	0.43-30.24	> 0.05
Сахарный диабет	7.08	0.88-56.87	> 0.05
Применение нефротоксичных антибиотиков (амикацин, ванкомицин)	1.88	0.56-6.33	> 0.05

*ОШ – отношение шансов

Таблица 5. Факторы риска смерти при сепсис-ассоциированном ОПП

Фактор	ОШ*	95% ДИ	P
Возраст > 60 лет	2.87	1.01-8.20	< 0.05
Септический шок	12.12	3.67-40.03	< 0.05
ОДН	8.22	1.98-34.11	< 0.05
ОпечН	0.80	0.29-2.18	> 0.05
Коагулопатия	1.07	0.27-4.27	> 0.05
Энцефалопатия	20.58	4.05-104.4	< 0.05
Длительность ОПП ≥ 4 сут	6.57	2.12-20.38	< 0.05
ОПП III стадии по АКIN	3.85	1.31-11.33	< 0.05
APACHE II ≥ 15 баллов	6	1.92-18.67	< 0.05
SOFA ≥ 6 баллов	3.18	1.11-9.12	< 0.05
Олигурия	3.5	1.01-12.12	< 0.05
Необходимость в почечно-заместительной терапии	1.71	0.52-5.63	> 0.05
Положит. гидробаланс (≥ 4000 мл за 7 суток)	1.62	0.52-4.97	> 0.05
Положит. гидробаланс (≥ 6000 мл за 7 суток)	1.83	0.64-5.18	> 0.05
Положит. гидробаланс (≥ 8000 мл за 7 суток)	3.18	1.11-9.12	< 0.05
Инфузия гидроксизилкрахмала > 3000 мл за 7 суток	2.43	0.46-12.81	> 0.05

*ОШ – отношение шансов

1.01-9.46). Во-вторых, это развитие септического шока и особенно его продолжительность > 1 суток, ОШ=2.91 (95% ДИ 1.01-8.46). Существенное влияние на вероятность такого осложнения как ОПП при сепсисе могут оказать и другие факторы, такие как ХПН и сахарный диабет, применение нефротоксичных антибиотиков (таб. 4).

Не удивительно, что пожилые пациенты подвергаются повышенному риску развития ОПП, так как известно, что количество функционирующих нефронов с возрастом уменьшается. Гиперфузия, возникающая при

септическом шоке приводит сначала к дисфункции, а затем и к некрозу канальцевого эпителия, что является субстратом ОПП [10]. Существует гипотеза о септическом ОПП как особой форме нефропатии связанной с вазодилатацией приносящей и особенно выносящей артериол, то есть вопреки современным представлениям главенствующая роль отдана почечным клубочкам, а не канальцам, поэтому гломерулопатия, возникающая при ХПН или диабетической нефропатии является благоприятным фоном для развития ОПП [11].

При изучении эпидемиологии сепсис-ассоциированного ОПП, целесообразно выделять факторы риска неблагоприятного исхода. Для этого нами так же использована методология определения отношения шансов (таб. 5).

Факторы риска смерти условно можно поделить на три группы. Первая группа учитывает особенности преморбидного фона, к которому относится возраст пациента. Выявлено, что возраст старше 60 лет способен увеличить риск смерти, ОШ=2.87 (95% ДИ 1.01-8.20).

Однако большее значение имеют факторы второй группы, отражающие тяжесть состояния пациента и особенности органно-системной недостаточности. Практически любая дополнительная органная дисфункция в той или иной степени способствует повышению летальности при ОПП. В наибольшей степени риск летального исхода увеличивает энцефалопатия, ОШ=20.58 (95% ДИ 4.05-104.4), септический шок, ОШ=12.12 (95% ДИ 3.67-40.03) и ОДН, ОШ=8.22 (95% ДИ 1.98-34.11). В меньшей степени на летальность влияют острая печеночная недостаточность и коагулопатия. Олигурическая форма ОПН также имеет достоверно большую летальность; ОШ смерти составляет 3.5 (95% ДИ 1.01-12.12) по сравнению с неолигурической, что вероятно связано с трудностями контроля гидробаланса. Также большое значение может иметь длительность существования ОПП. В случае, если ОПП продолжается больше 4 суток, риск летального исхода возрастает в несколько раз, ОШ=6.57 (95% ДИ 2.12-20.38). Важно, что степень (стадия) ОПП также может влиять на исходы. При ОПП III стадии по АКIN летальность значительно выше, ОШ=3.85 (95% ДИ 1.31-11.33). 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, так же 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 в 6.0 (95% ДИ 1.92-18.67) и 3.18 (95% ДИ 1.11-9.12) раза соответственно.

К третьей группе факторов, влияющих на летальность при сепсис-ассоциированной ОПП, можно отнести некоторые особенности интенсивной терапии. Нами выявлено, что инфузия любых гидроксизилкрахмалов (в дозе >3000 мл за 7 суток терапии) может способствовать увеличению летальности. Это может быть связано с усугублением канальцевого некроза вызванного осмотическим действием крахмалов. Нами не изучено, как влияет исходы доза, молекулярный вес и степень замещения молекулы гидроксизилкрахмала. Интересным представляется факт увеличения летальности при выраженном положительном гидробалансе в процессе инфузионной терапии. Особенно значимое влияние на летальность при ОПП оказывает положительный гидробаланс ≥ 8000 мл за 7 суток терапии, ОШ=3.18 (95% ДИ 1.11-9.12). Остается не ясным, что в большей степени способствует увеличению летальности: гиперинфузия как таковая, или факторы, вынуждающие увеличивать объемы инфузионной терапии, такие как шок, олигурия, "синдром капиллярной утечки" и др.

Выводы

Установлено, что частота острого почечного повреждения любой степени тяжести по шкале АКIN у пациентов с тяжелым сепсисом составляет 75.6%. Атрибутивная летальность при развитии ОПП составляет 28.2%. В качестве факторов риска развития ОПП выступают септический шок длительностью более 1 суток и возраст старше 60 лет. Факторами риска смерти являются: септический шок, ОДН, энцефалопатия, длительность ОПП ≥ 4 суток, ОПП III стадии по АКIN, олигурия, выраженный положительный гидробаланс в ходе интенсивной терапии, тяжесть по шкале APACHE II ≥ 15 баллов и по шкале SOFA ≥ 6 баллов.■

Литература:

- Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [Электронный ресурс]. <http://ccforum.com/content/11/2/R31-01.03.2007>.
- Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. [et al.] Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813 - 818.
- Ympa I.P., Sakr Y., Reinhart K. [et al.] Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827 - 832.
- Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101(6): 1644 - 1655.
- Baue A.E., Faist E., Fry D.E. Multiple organ failure / New-York: Springer, 2000. - 712 p.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. [et al.] Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296 - 327.
- Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. [и др.]. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. *Инфекции в хирургии* 2004; 2: 2 - 17.
- Armitage P., Berry G. *Statistical Methods in Medical Research* (3rd ed.) / - London: Blackwell, 1994. - 131 p.
- Brezis M., Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
- Giantomasso D. D., Morimatsu H., May C.N., et al.: Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med* 2003; 31: 2509-2513