

На правах рукописи

САГМАНОВ АЗАТ ГАФУРЬЯНОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ
С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ**

14. 01. 20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Уфа)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Миронов Петр Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шмаков Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Владимир Петрович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Казань)

Защита диссертации состоится «___»_____ 2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383)-229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «___»_____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На протяжении многих десятилетий вопросы лечения обширных и глубоких ожогов привлекают к себе пристальное внимание исследователей и клиницистов. Массивность поражения тканей, тяжесть шока и практически неизбежное развитие мультиорганной дисфункции, местных и генерализованных инфекционных осложнений, высокий уровень летальности – все это отличает термическую травму от других повреждений. Повышение качества интенсивной терапии у пациентов с термической травмой является одной из актуальных проблем современной медицины [Алексеев А. А., 2008; Герасимова Л. И., 2000; Легеза В. И., 2004].

По данным А. А. Алексеева с соавторами, за последнее десятилетие частота ожогов у населения Российской Федерации увеличилась более чем на 30 %, летальность от термической травмы составила около 2,2 % из числа обратившихся в стационар. Частота ожогов не имеет тенденции к снижению в силу отсутствия современных достоверных сведений, позволяющих иметь объективное представление о социально-гигиенической характеристике больных с термической травмой. Усредненные данные показывают, что ежегодно в России от ожогов погибает более 25 000 человек. Большинство исследователей [Жегалов В. А. с соавт., 2003; Уорвик Э., 2000] считают, что характер лечения в первые сутки после травмы является определяющим в прогнозе ожоговой болезни. По мнению большинства комбустиологов [Клигуненко Е. Н. с соавт., 2005; Спиридонова Т. Г., 2007; Smith D. L. et al., 2002], ведущей причиной гибели пациентов с тяжелой термической травмой служит развитие и прогрессирование синдрома мультиорганной дисфункции (МОД). Органная дисфункция сопровождает течение критических ожогов в раннюю фазу заболевания, а в стадию токсемии и септических осложнений в значительной мере определяет исход заболевания [Парамонов Б. А. с соавт., 2000; Manon C. с соавт., 1999]. Отсутствие специфических клинических признаков, бурное течение воспалительного процесса и не разработанность эффективных алгоритмов прогнозирования способствуют запоздалой диагностике этого осложнения. В тоже время, по мнению Т. Г. Спиридоновой с соавт. (2006), развитие концепции системного воспалительного ответа в

комбустиологии не получило широкого сопоставления с реальной клинической практикой. В частности, не разрешены или не получили достаточного освещения в литературе многие вопросы, связанные с закономерностями формирования МОД. Остается пока недостаточно изученным реальный вклад каждого синдрома органной дисфункции в клиническую картину ожоговой болезни.

Одним из клинически значимых осложнений острых заболеваний и травм, которое поражает примерно от 2 % до 7 % госпитализированных пациентов [Liangos O. с соавт., 2006; Nash K. с соавт., 2002; Waikar S. S. с соавт., 2006; Xue J. L. с соавт., 2006] и более 35 % пациентов в критических состояниях, является острое повреждение функции почек [Bagshaw S. M. с соавт., 2008; A. de Mendonca с соавт., 2000; Liano F. с соавт., 1998; Ostermann M. с Chang R. W., 2007]. В частности, канальцевая дистрофия является облигатным компонентом острого периода тяжелой термической травмы [Lopes J. A., 2007]. В то же время степень влияния ее выраженности и продолжительности на последующее течение ожоговой болезни в настоящее время практически не изучено.

Из вышесказанного следует, что усовершенствование и разработка новых методов предупреждения и лечения почечной дисфункции у пациентов с критическими ожогами имеет важное научное и практическое значение. Перспективным направлением представляется исследование значимости международных критериев Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney (RIFLE, 2003) для ранней диагностики острой почечной недостаточности у пострадавших с термической травмой [Ricci Z. et al., 2008]. Успешное решение проблемы, поставленной в этой работе, способно обеспечить дальнейшее улучшение результатов лечения пациентов с термической травмой и повышение качества их жизни в дальнейшем.

Цель исследования. Оптимизация прогноза исходов почечной дисфункции у больных с тяжелой ожоговой травмой на основе многофакторного регрессионного анализа критериев классификации RIFLE.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать развитие синдрома мультиорганной дисфункции у пациентов с тяжелой термической травмой.
2. Определить частоту и степень нарушения функции почек в остром периоде тяжелой термической травмы согласно критериям RIFLE.
3. Выявить с помощью многофакторного регрессионного анализа взаимосвязь степени выраженности и длительности острого повреждения почек с исходами ожоговой болезни.
4. Обосновать использование критериев RIFLE для оценки тяжести и риска госпитальной смерти, продолжительности госпитального лечения и прогнозирования прогрессирования острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой термической травмой.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Осуществлен анализ взаимосвязи степени выраженности и длительности почечной дисфункции с исходами лечения тяжелой термической травмы. Оценена приемлемость использования критериев RIFLE для корректной идентификации тяжести почечной дисфункции у пациентов с термической травмой. Установлено, что целесообразной прогностической моделью оценки риска смерти в остром периоде тяжелой термической травмы является методика регрессионного анализа пропорциональных рисков. Обоснована целесообразность мониторинга функции почек на основе критериев RIFLE в остром периоде тяжелой термической травмы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинические исходы тяжелой термической травмы в значительной мере определяются степенью выраженности и эволюцией почечной дисфункции.
2. Критерии RIFLE позволяют проводить корректную стратификацию пациентов с критическими ожогами по классам посттравматической почечной дисфункции “Риск”, “Дисфункция” и “Недостаточность”.
3. Методика логистического регрессионного анализа позволяет осуществить корректное прогнозирование течения почечной дисфункции при тяжелой термической травме.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования используются в практической работе ожогового отделения Муниципального учреждения «Городская клиническая больница № 18» (г. Уфа), в процессе обучения курсантов в институте последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа).

Апробация диссертации. Основные положения диссертации доложены на Республиканской конференции «Научные основы организации скорой и неотложной медицинской помощи», (г. Уфа, 2007), на III съезде анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального Округа (г. Москва, 2007), на Республиканской научно-практической конференции «Развитие службы крови в Республике Башкортостан» (г. Уфа, 2007), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины» (г. Уфа, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них одна – в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендуемом ВАК для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав описаний собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы; содержит 35 таблиц и 23 рисунка. Указатель литературы включает 226 работ (30 отечественных и 196 зарубежных авторов).

Личное участие автора. Клинический материал, представленный в диссертационном исследовании, обработан и проанализирован лично автором. Все опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии. Автор принимал участие в лечении анализируемых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа).

Объем выборки: 698 клинических случаев. Сроки сбора данных: январь 1997 г. – декабрь 2004 г. Место проведения: Муниципальное учреждение «Городская клиническая больница № 18» (г. Уфа, Республика Башкортостан). Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 80 лет; термическая травма с индексом Франка от 30 до 180 единиц. Критерии исключения: комбинированная травма; доказанная хроническая почечная недостаточность с потребностью в программном гемодиализе; госпитализация спустя 10 суток и более с момента травмы; смерть в первые 48 часов госпитализации. Конечные точки исследования: смерть от любых причин за 60 суток госпитализации; развитие системных осложнений, СМОД и длительности лечения в ОИТ.

Между январем 1997 г. и декабрем 2004 г. был проведен скрининг всех последовательно госпитализированных пациентов на предмет пригодности к включению в исследование. Критериям включения соответствовало 720 пострадавших, из которых 22 пациента были исключены или при отсутствии критериев включения, или при наличии критериев исключения, или имели при выписке из стационара неполные либо частично утерянные данные, также они были исключены из окончательного анализа (рис. 1).

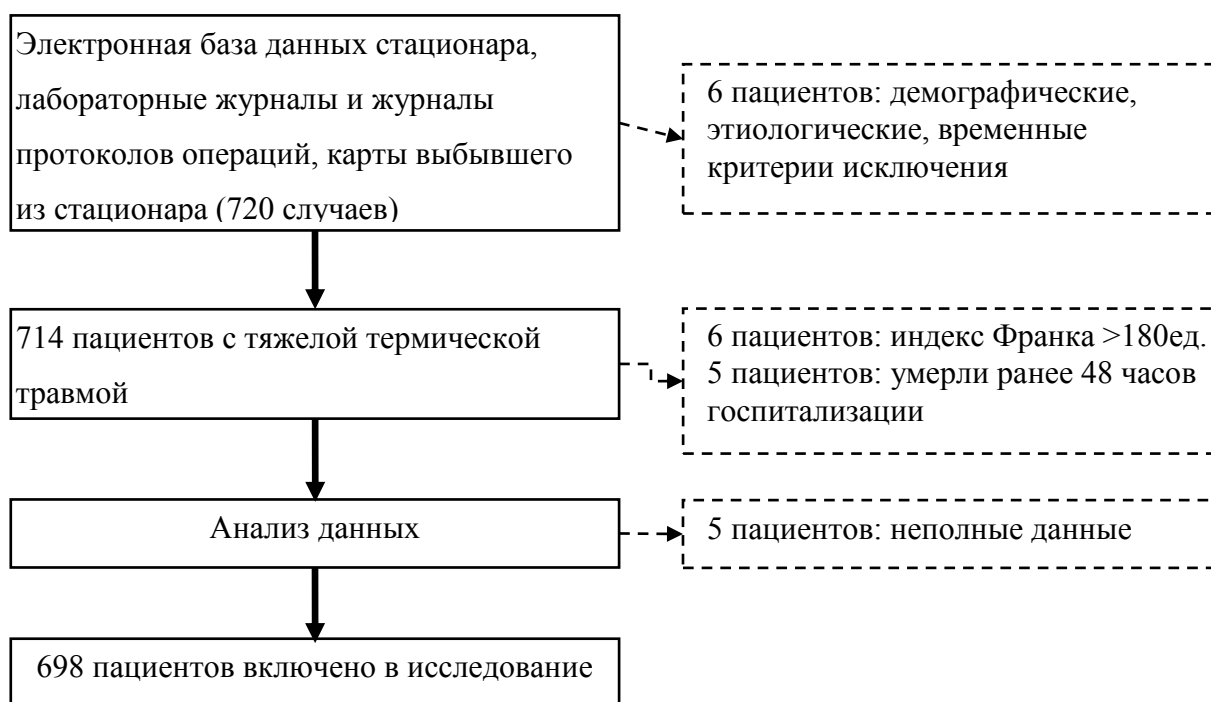


Рис. 1. Поток-диаграмма идентификации пациентов с тяжелой термической травмой, квалифицированных для статистического анализа

Исследуемая популяция пациентов включала 488 мужчин и 210 женщин с соотношением 2,32 : 1. Средний возраст пациентов составил 44 ± 15 лет: 51 ± 17 лет – у женщин и 42 ± 14 лет – у мужчин. Тяжесть термической травмы оценивалась по величине индекса Франка: ИФ от 30 до 60 ед. – 351 пациент (50,3 %); ИФ от 61 до 80 ед. – 137 пациентов (19,6 %); ИФ от 81 до 120 ед. – 138 пациентов (19,8 %); ИФ свыше 120 ед. – 72 пациента (10,3 %). Пациенты с сомнительным и неблагоприятным прогнозом (индекс Франка свыше 60 единиц) составили 49,7 % от генеральной популяции. Наличие органной дисфункции выявлялось согласно критериям R. W. S. Chang et al. (табл 1.).

Таблица 1

Определение клинических параметров органной дисфункции

Органная дисфункция	Клинические параметры
Сердечно-сосудистая	ЧСС ≤ 54 в минуту, среднее АД ≤ 49 мм рт. ст., желудочковая тахикардия или фибрилляция или аритмии, требующие инфузии антиаритмических препаратов
Неврологическая	Glasgow Coma Score (GCS) < 6 без седативных средств
Почечная	Мочевина крови ≥ 40 ммоль/л или СК ≥ 180 мкмоль/л без ХПН, повышение СК > 90 мкмоль/л при ХПН
Гематологическая	Лейкоциты $\leq 1000/\text{мм}^3$, тромбоциты $\leq 20000/\text{мм}^3$, гематокрит < 20 %, трансфузия тромбоцитов до уровня $> 20000/\text{мм}^3$
Дыхательная	ЧД ≤ 5 или ≥ 49 в минуту, $\text{PaCO}_2 \geq 50$ мм рт. ст., $\text{AaDO}_2 \geq 350$ мм рт. ст., ИВЛ более 24 часов
Печеночная	Подъем уровня билирубина, АСТ и АЛТ, ЩФ вдвое от нормы, удлинение МНО $> 1,5$ раз у пациентов с предшествующими хроническими заболеваниями печени, документированными доказательствами ухудшения печеночной функции и энцефалопатией
Желудочно-кишечная	Непереносимость энтерального питания, гастродуоденальное кровотечение, бескаменный холецистит, панкреатит, диарея, перфорация кишечника

Оценку степени выраженности острого поражения почек (табл. 2) у исследуемых больных определяли на основе критериев RIFLE.

Классификация RIFLE

Класс	Критерий клубочковой фильтрации	Критерий диуреза
Риск	Повышение СК в 1,5 раза или снижение СКФ > 25 %	< 0,5 мл/кг/час за 6 часов
Дисфункция	Повышение СК в 2 раза или снижение СКФ > 50 %	< 0,5 мл/кг/час за 12 часов
Недостаточность	Повышение СК в 3 раза или СК $\geq$ 350 мкмоль/л или острое повышение на 45 мкмоль/л	< 0,5 мл/кг/час за 24 часа или анурия за 12 часов
Утеря функции	Персистентная острая почечная недостаточность > 4 недель	—
Терминальная стадия почечного заболевания	> 3 месяцев	—

Примечания:

1. Класс RIFLE определяется на основании худших значений критерия СКФ и критерия диуреза.
2. СКФ вычисляется как превышение СК относительно базового уровня.
3. При неизвестном базовом уровне СК у пациентов без анамнеза хронического почечного заболевания рекомендовано вычислять базовый уровень СК с помощью уравнения оценки почечной функции MDRD при СКФ = 75 мл/мин/1,73 м².
4. При повышенном базовом уровне СК дальнейшее повышение на 45 мкмоль/л до уровня выше 350 мкмоль/л достаточно для определения класса RIFLE.

Средняя длительность госпитализации пациентов в отделении интенсивной терапии составила 7,5 суток при медиане 5,0 суток: 7,8 суток у мужчин и 6,5 суток у женщин. Из 698 пациентов 540 были живы к моменту выписки из стационара, уровень госпитальной летальности составил 22,6 % (158/698 пациентов). Основной причиной смерти было развитие СМОД (131 пациент; 82,9 % всех случаев смерти), включая 27 пациентов, умерших рано (17,1 % всех случаев смерти), и сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока (24 пациента; 15,2 % всех случаев смерти).

Все пациенты были лечены в соответствии с существующим протоколом волемической и гемодинамической поддержки. Целевое среднее АД было

определено от 65 до 75 мм рт. ст., при меньших значениях проводили адекватное возмещение кристаллоидов и искусственных коллоидов через центральный венозный катетер. Лечение вазоактивными препаратами начинали при среднем АД < 65 мм рт. ст. Заместительная почечная терапия была проведена пациентам с ОПП при наличии, по крайней мере, одного из следующих критериев: сывороточная мочевины > 200 мг/дл, перегрузка жидкостью на фоне олигурии (< 400 мл/сут), бикарбонат < 15 мЭкв/л, или калий > 6,0 ммоль/л.

Для статистического анализа использовали компьютерные программы MedCalc (v 7.1; MedCalc Software, Belgium) и Excel (v 2003; Microsoft Software, USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Выборочные параметры представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение при нормальном распределении; либо как медиана и 25 % – 75 % межквартильный интервал (МКИ) при экспоненциальном или другом распределении; категоризованные переменные представлены как абсолютная и относительная частота; операционные характеристики представлены с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Критическое значение двустороннего уровня значимости принимали равным 5 %. Статистическую значимость различий между критериями, имеющими нормальное распределение, оценивали с помощью t-теста Student; критерии с распределением, отличным от нормального, оценивали с помощью U-теста Mann-Whitney. Относительную силу взаимосвязи между независимыми факторами риска (предикторами) и зависимыми факторами (целевыми событиями) определяли как отношение шансов с помощью логистического регрессионного анализа. Госпитальную выживаемость между группами пациентов анализировали методом Kaplan-Meier, различия между группами тестировали с помощью log-rank теста. Для проверки гипотезы о наличии ассоциированности независимых переменных мы проводили регрессионный анализ пропорциональных рисков Cox.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития системных осложнений у пациентов с тяжелой термической травмой составила 47,0 % (328/698 пациентов), всего было диагностировано 522 системных осложнений, в среднем 1,59 осложнений на одного пациента. У 172/698 пациентов (24,6 %) системные осложнения были в виде изолированной органной дисфункции, у остальных 156/698 пациентов (22,3 %) системные осложнения протекали в виде СМОД. В перечне системных осложнений “лидирующее” место по частоте встречаемости занимала острая почечная дисфункция (ОПД; $n = 151$), на втором месте по частоте была дисфункция центральной нервной системы (энцефалопатия; $n = 141$), острое повреждение легких (ОПЛ; $n = 62$) занимало по частоте третье место, затем острая сердечно-сосудистая дисфункция (шок; $n = 44$). Стрессовые язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненные клинически значимыми кровотечениями, встречались у 16 пациентов; печеночная дисфункция ($n = 5$) и другие осложнения ($n = 11$) были диагностированы еще у 16 пациентов (рис. 2).

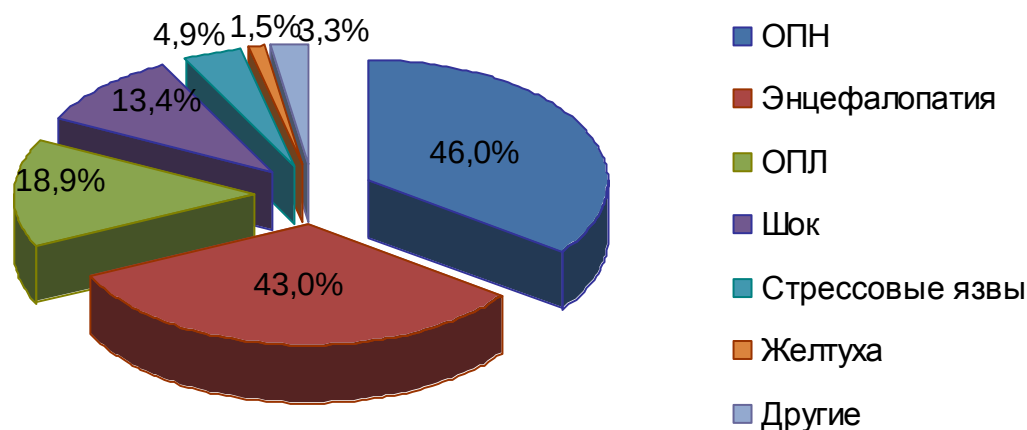


Рис. 2. Перечень системных осложнений тяжелой термической травмы

Затем методом однофакторного регрессионного анализа нами было определено отношение рисков смерти пациентов при наличии тех или иных независимых факторов. Среди некорригированных факторов риска – возраст, хроническая почечная недостаточность в анамнезе, тяжесть термической

травмы и термоингаляционная травма оказали статистически значимое влияние на летальные исходы пациентов. После коррекции вариант с помощью многофакторного регрессионного анализа Сох независимыми факторами смерти остались возраст более 51 года и тяжесть термической травмы (каждый дополнительный год жизни увеличивал риск смерти в среднем на 3 %, каждая дополнительная единица индекса Франка увеличивала риск смерти в среднем на 1 %), при наличии ожога дыхательных путей риск смерти возрастал больше чем в половину (табл. 3).

Таблица 3

Риски смерти пациентов с тяжелой термической травмой

Факторы	Отношения рисков, 95 % ДИ			
	Некорригированные		Корригированные	
Возраст (на год жизни)	1,03*	1,02 – 1,05*	1,03*	1,02 – 1,04*
Пол (референсный мужской)	0,78	0,59 – 1,04	0,93	0,64 – 1,34
ХПН	2,61*	1,62 – 4,19*	2,06	0,92 – 4,63
ИФ (на единицу тяжести)	1,03*	1,02 – 1,035*	1,01*	1,008 – 1,02*
ОДП	1,87*	1,43 – 2,45*	1,52*	1,10 – 2,15*
Перевод	0,73	0,55 – 0,98	0,59	0,42 – 0,84

* статистически значимые увеличения ОР

Кроме того, методом однофакторного регрессионного анализа нами было определено отношение рисков смерти пациентов при развитии тех или иных системных осложнений тяжелой термической травмы (рис. 3). Все системные осложнения, кроме печеночной дисфункции, статистически значимо увеличивали риск смерти пациентов с тяжелой термической травмой. Средняя величина индекса площади под кривыми операционных характеристик (ROC-кривые) была наибольшей для почечной недостаточности (AUC = 0,86; $p < 0,001$). Это приобретает особую значимость в связи с тем, что одним из самых частых системных осложнений у пациентов с тяжелой термической травмой было развитие почечной дисфункции.

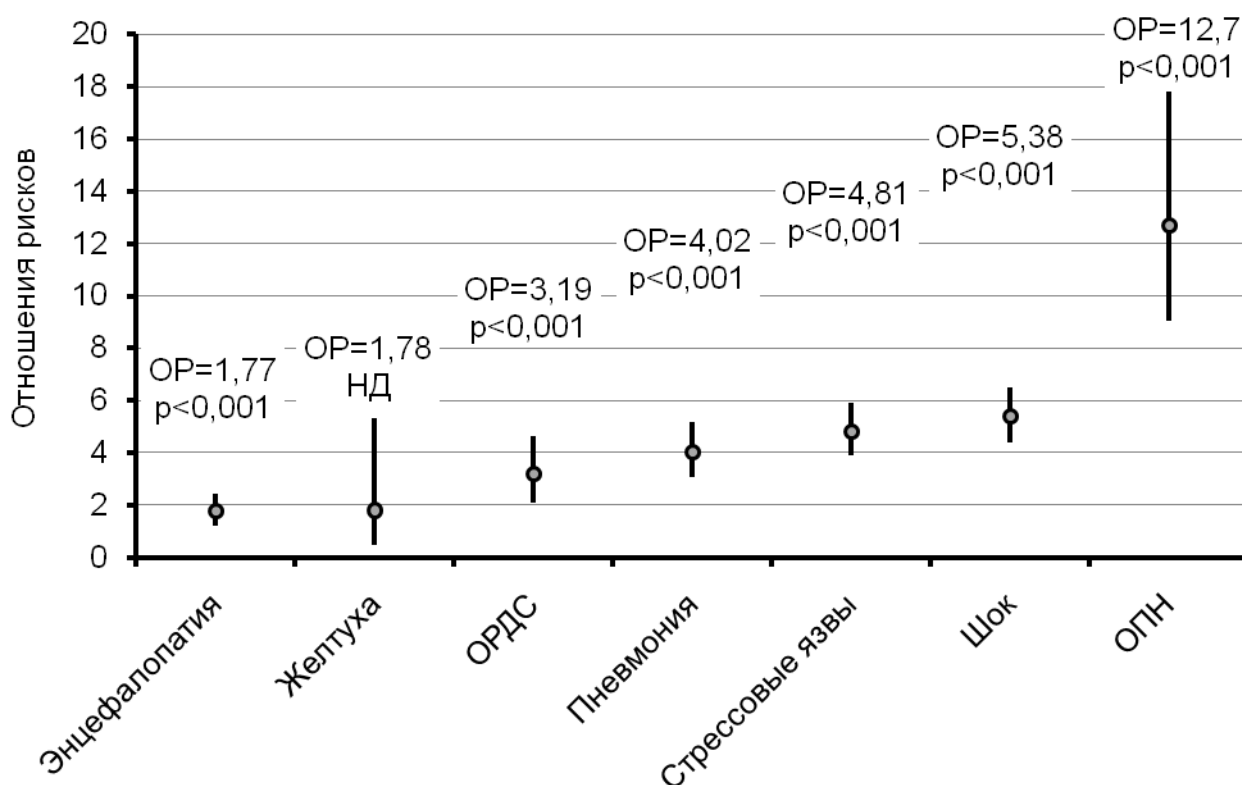


Рис. 3. Влияние развившихся системных осложнений на риски смерти пациентов с тяжелой термической травмой

У 538 пациентов было зафиксировано снижение темпа мочеотделения, что свидетельствовало о существующем риске развития почечной дисфункции или недостаточности и соответствовало классу RIFLE “Риск”. У 211 пациентов класса “Риск” нарушения мочеотделения прогрессировали во времени, впоследствии у них развилась почечная дисфункция (класс RIFLE “Дисфункция”), которая у 151 пациента была в дальнейшем расценена как острая почечная недостаточность (класс RIFLE “Недостаточность”). Острая почечная недостаточность редко встречалась в структуре СМОД, когда было поражено только два органа в 4,0 % всех случаев ОПН (22 пациента), но присутствовала во всех случаях мультиорганной дисфункции, когда было поражено три и более органа. Чаще всего были выявлены сочетания ОПН с ОПЛ (41 пациент), энцефалопатией (34 пациента), шоком (31 пациент). Основные характеристики когорты пациентов представлены в виде последовательности классов RIFLE в таблице 4.

Таблица 4

Демографические и клинические характеристики пациентов, классифицированных по критериям RIFLE

	Норма	Почечная дисфункция	Класс «Риск»	Класс «Дисфункция»	Класс «Недостаточность»
Пациенты (n)	155	543	332	60	151
Пол (мужской)	112 (72,3 %)	376 (69,2 %)	225 (67,8 %)	45 (75,0 %)	106 (70,2 %)
Возраст (лет)	30,1 ± 5,4	48,8 ± 15,2***	50,3 ± 13,4***	42,6 ± 17,6***	47,8 ± 17,2***
ХПН	3 (1,9 %)	11 (2,0 %)	2 (0,6 %)	2 (3,3 %)	7 (4,6 %)
ИФ (единицы тяжести)	46,7 ± 13,4	76,2 ± 36,8***	57,7 ± 21,1***	86,5 ± 27,1***	112,8 ± 38,4***
ОДП	38 (24,5 %)	159 (29,3 %)	75 (22,6 %)	20 (33,3 %)	64 (42,4 %)**
Перевод	71 (45,8 %)	223 (41,1 %)	145 (43,7 %)	25 (41,7 %)	53 (35,1 %)
Энцефалопатия	16 (10,3 %)	125 (23,0 %)**	71 (21,4 %)**	12 (20,0 %)	42 (27,8 %)**
Печеночная дисфункция	0 (0,0 %)	5 (0,9 %)	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)*	2 (1,3 %)
ОПЛ	0 (0,0 %)	35 (6,4 %)**	1 (0,3 %)	8 (13,3 %)**	26 (17,2 %)**
Нозокомиальная пневмония	2 (1,3 %)	25 (4,6 %)	2 (0,6 %)	5 (8,3 %)*	18 (11,9 %)**
Стрессовые язвы ЖКТ	2 (1,3 %)	14 (2,6 %)	2 (0,6 %)	2 (3,3 %)	10 (6,6 %)*
Шок	0 (0,0 %)	44 (8,1 %)**	0 (0,0 %)	13 (21,7 %)**	31 (20,5 %)**
СМОД	0 (0,0 %)	156 (28,7 %)**	0 (0,0 %)	33 (55,0 %)**	123 (81,5 %)**
Сепсис	7 (4,5 %)	85 (15,6 %)**	40 (12,1 %)*	24 (40,0 %)**	21 (13,9 %)**
Все осложнения	25 (16,1 %)	303 (55,8 %)**	101 (30,4 %)**	51 (85,0 %)**	150 (99,3 %)**

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 в сравнении с пациентами без острого повреждения почек

Пациенты различных классов RIFLE статистически значимо различались от больных без ОПП по возрасту, индексу Франка и факту ожога дыхательных путей. С другой стороны, не было статистически значимых отличий по полу, предшествовавшей хронической почечной недостаточности и пропорции пациентов, эвакуированных из других лечебных учреждений. Частота развития неврологической дисфункции, также как частота развития сепсиса, была статистически значимо выше у пациентов с ОПП классов «Дисфункция» и «Недостаточность» в сравнении с пациентами без острого поражения почек. Некоторые органые дисфункции, такие как печеночная, острое повреждение легких (ОПЛ), сердечно-сосудистая и мультиорганная дисфункции развивались только у пациентов с ОПП.

Результаты анализа характера и исходов лечения тяжелой термической травмы, классифицированной по критериям RIFLE, представлены в таблице 5. Они позволяют заключить, что при идентификации больного в классе «Риск» достоверно возрастает вероятность развития летального исхода, а формирование дисфункции увеличивает длительность госпитализации.

Таблица 5

Исходы пациентов, классифицированных по критериям RIFLE

Исходы	Норма	Класс «Риск»	Класс «Дисфункция»	Класс «Недостаточность»
ЗПТ	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)	10 (6,6 %)
ДГ (дни)	5,2 ± 5,1	5,8 ± 6,1	10,8 ± 11,8**	10,2 ± 8,9***
Смерть	0 (0,0 %)	16 (4,8 %)**	19 (31,7 %)**	123 (81,5 %)**

p < 0,01; *p < 0,001 в сравнении с пациентами без острого повреждения почек

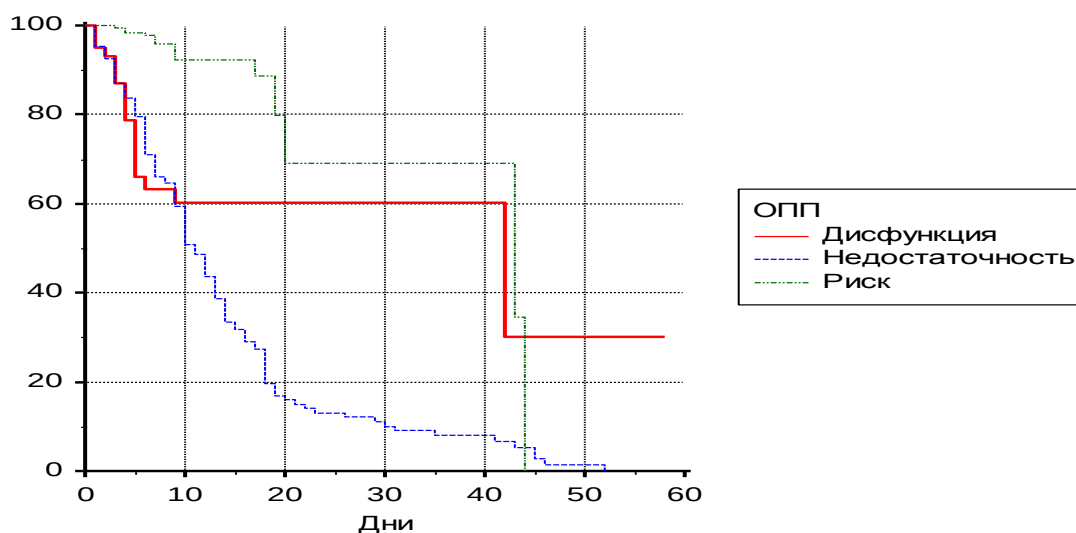
Примечания:

1. ЗПТ – заместительная почечная терапия.

2. ДГ – длительность госпитализации вычислена только для выживших пациентов.

Для анализа атрибутивного влияния почечной дисфункции на госпитальную выживаемость мы сравнили группы пациентов, которые были выписаны живыми после перенесенного ОПП. Анализ кривых Kaplan-Meier с

полным временем наблюдения до 60 суток обозначил статистически значимые различия в выживаемости среди пациентов классов RIFLE “Риск”, “Дисфункция” и “Недостаточность” (по результатам log-rank теста $p < 0,001$) (рис. 4).



Примечание. Log - rank тест: $X^2 = 85,2$; $DF = 2$; $p < 0,001$

Рис. 4. Кривые госпитальной выживаемости Kaplan-Meier

Ухудшение почечной функции до класса RIFLE “Дисфункция” статистически незначимо увеличивало ОР смерти на 7 % ($OR = 1,07$; 95 % ДИ от 0,66 до 1,74). Среди пациентов класса RIFLE “Недостаточность” риск смерти возрастал многократно и был статистически значимым ($OR = 6,17$; 95 % ДИ от 4,23 до 9,01). Совокупный риск смерти для объединенной группы пациентов классов RIFLE “Дисфункция” и “Недостаточность” ($n = 211$) был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек ($n = 487$) ($OR = 10,1$; 95 % ДИ от 6,03 до 17,0). Относительные риски смерти пациентов с острым повреждением почек статистически значимо увеличивались на 6 % с каждым дополнительным годом жизни (после 51 года) при развитии умеренного нарушения функции почек (класс RIFLE “Дисфункция”) и на 1 % при развитии тяжелой почечной дисфункции (определена как класс RIFLE “Недостаточность”), и были статистически значимо снижены для женщин в классах RIFLE “Дисфункция” и “Недостаточность”. Предшествующее нарушение почечной функции влекло

многократное увеличение риска смерти среди пациентов с риском развития острой почечной дисфункции или недостаточности. Факторы термической травмы, такие как тяжесть ожога (индекса Франка), ожог дыхательных путей (ОДП) и отсроченная госпитализация в ожоговый центр не оказали статистически значимого влияния на увеличение риска смерти среди пациентов с возрастающими классами RIFLE (табл. 6).

Таблица 6

**Влияние клинических и демографических характеристик на риски
госпитальной смерти в различных классах RIFLE**

Характеристики	ОР (95 % ДИ)		
	Риск	Дисфункция	Недостаточность
Возраст (на год жизни)	1,01 (0,97 – 1,03)	1,06 (1,03 – 1,09)	1,01 (1,003 – 1,02)
Пол (референсный мужской)	1,43 (0,47 – 4,32)	0,30 (0,15 – 0,59)	0,82 (0,72 – 0,93)
ХПН	11,0 (2,52 – 47,9)	1,61 (0,38 – 0,79)	0,87 (0,54 – 1,40)
ИФ (на единицу тяжести)	1,01 (0,98 – 1,03)	0,98 (0,96 – 0,99)	1,00 (0,99 – 1,003)
ОДП	1,14 (0,38 – 3,44)	1,45 (0,70 – 3,04)	1,10 (0,95 – 1,30)
Перевод	1,29 (0,50 – 3,35)	1,56 (0,74 – 3,26)	0,79 (0,66 – 0,96)

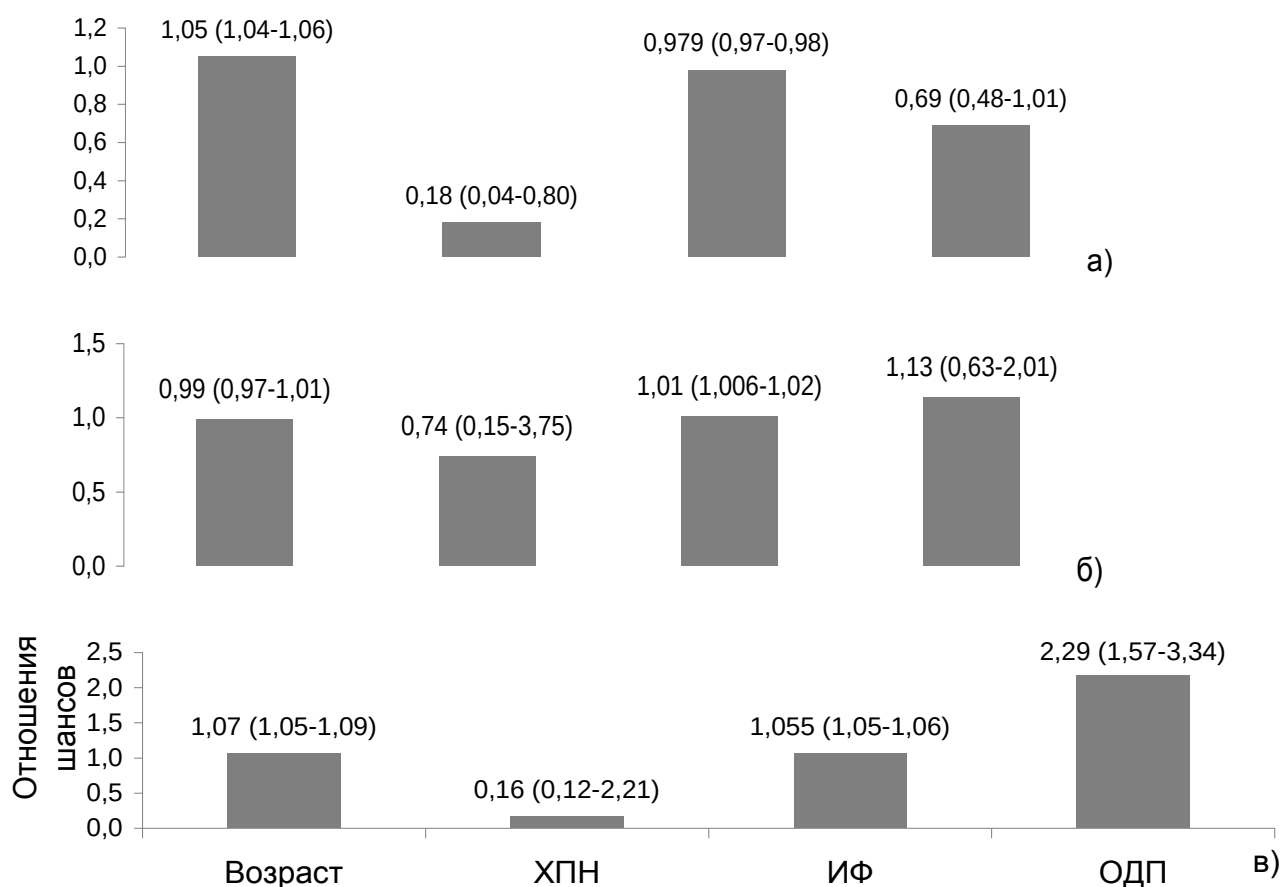
Примечания: 1. ОР – отношение рисков. 2. ДИ – доверительный интервал.

Наше исследование показало, что нарушения функции почек у пациентов с тяжелыми ожогами может быть корректно классифицировано по консенсусным критериям RIFLE. Причем частота развития острого повреждения почек ОПП (77,8 %) у наших больных была сопоставимой с отчетами аналогичных когортных исследований J. A. Lopes с соавт. (2007) и I. Steinvall с соавт. (2008). Также очень важно, что большая доля пациентов (30,2 % всей когорты) имела дисфункцию и недостаточность почек по классификации RIFLE. Нами была подтверждена ассоциация между острым повреждением функции почек и высокой госпитальной летальностью среди пациентов ожогового ОИТ. Не было умерших пациентов без ОПП, тогда как летальность среди пациентов с недостаточностью функции почек по классификации RIFLE составляла 81,5 %. Также важно, что даже умеренная степень тяжести острого повреждения почек (классы RIFLE “Риск” и

“Дисфункция”) была ассоциирована с чрезмерно высокой летальностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек.

Исходя из важного значения временного фактора в развитии ОПП, мы построили модели прогноза развития острой почечной дисфункции на рубеже 12 и 48 часов интенсивной терапии. Входные варианты модели, таким образом, были ограничены демографическими, анамнестическими и клиническими данными (рис. 5). Оценивая риски развития почечной дисфункции, мы выявили статистически значимую роль тяжести термической травмы, а возраст пациентов и наличие ХПН статистически значимого влияния на развитие осложнения не оказывали. В развитии почечной недостаточности все, кроме исходно компрометированной почечной функции, этиологические факторы оказали статистически значимое влияние, но самым весомым было влияние ожога дыхательных путей.

С использованием трех входных вариантов: непрерывные переменные (возраст пациента и индекс Франка) и дихотомная переменная (ожог дыхательных путей), – мы построили модели прогнозирования развития почечной дисфункции по классам RIFLE на основе логистического регрессионного анализа с алгоритмом включения “enter”. С помощью ROC-анализа мы оценили способность моделей логистической регрессии корректно классифицировать пациентов по риску той или иной степени почечной дисфункции от класса “Риск” до класса “Недостаточность” и таким образом прогнозировать прогрессирование почечной дисфункции. На рисунке 6 показаны ROC-кривые новых моделей и приведены соответствующие AUC и стандартные ошибки. Хотя площадь под каждой из ROC-кривых статистически значимо превосходила референсное значение 0,5, но отличную дискриминационную способность продемонстрировала только модель прогнозирования “Недостаточность” с $AUC = 0,915$, дискриминационная способность моделей “Риск” и “Дисфункция” была низкой ($AUC = 0,766$ и $AUC = 0,680$; соответственно).



Примечания: а) в риске развития почечной дисфункции; б) в развитии почечной дисфункции; в) в развитии почечной недостаточности.
Указаны отношения шансов с 95 % ДИ.

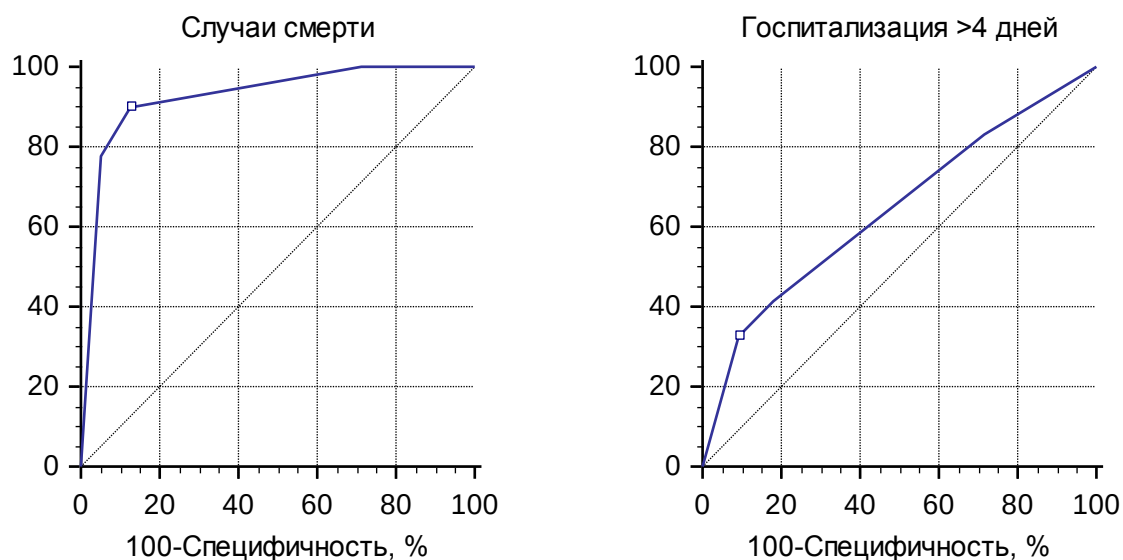
Рис. 5. Роль демографических и этиологических факторов термической травмы



Примечания: 1. Риск ($AUC = 0,766$; $CO = 0,0181$). 2. Дисфункция ($AUC = 0,680$; $CO = 0,0394$). 3. Недостаточность почек ($AUC = 0,915$; $CO = 0,0161$). 4. Маркером обозначены точки разделения при максимальной прогностической точности (максимальном значении индекса Yoden). 5. Диагональная линия обозначает дискриминацию не больше чем случай ($AUC = 0,5$; $p = 1,000$). 6. Для всех ROC-кривых $p < 0,001$.

Рис. 6. ROC-кривые моделей прогнозирования

Кроме того, кривые операционных характеристик (AUC) продемонстрировали хорошую ассоциацию между классификацией RIFLE и летальными исходами в течение 60 дней после тяжелой термической травмы (AUC = 0,926; CO = 0,0147). Дискриминационная мощность классификации RIFLE в прогнозировании длительности госпитализации в ОИТ 5 и более суток была низкой (AUC = 0,641; CO = 0,0207) (рис. 7).



Примечания:

1. Летальные исходы (AUC = 0,926; 95 % ДИ 0,905 – 0,945).
2. Длительность госпитализации в ОИТ (AUC = 0,641; 95 % ДИ 0,605 – 0,677).
3. Маркером обозначены точки разделения при максимальной прогностической точности (максимальном значении индекса Yoden).
4. Диагональная линия обозначает дискриминацию не более, чем случай (AUC = 0,5; $p = 1,000$).
5. Для обеих ROC-кривых $p < 0,001$.

Рис. 7. ROC-кривые, построенные для сравнительной характеристики критериев RIFLE дискриминировать летальные исходы и длительность госпитализации в ОИТ

Соответственно, классификация RIFLE продемонстрировала высокие значения чувствительности (89,9; 95 % ДИ от 84,1 до 94,1) и специфичности (87,2; 95 % ДИ от 84,1 до 89,9), когда применялась для прогнозирования случаев госпитальной смерти, и показала низкую чувствительность, когда применялась для прогнозирования случаев длительной госпитализации (32,9; 95 % ДИ от 28,1 до 38,0).

ВЫВОДЫ

1. Особенностью формирования синдрома мультиорганной дисфункции при термической травме является тот факт, что первым и наиболее часто поражаемым органом являются почки, причем все системные осложнения увеличивают риск смерти и сроки лечения в отделении интенсивной терапии, однако вероятность летального исхода возрастает (отношение шансов – 13,0) при развитии острой почечной недостаточности.

2. В остром периоде тяжелой термической травмы (индекс Франка более 30 ед.) отмечается очень высокая частота развития острого поражения почек; согласно классификации RIFLE, класс риск – 538/698 (77,1 %), класс дисфункция – 211/698 (39,2 %), класс недостаточность – 151/698 (21,6 %) пострадавших.

3. Существует ассоциация между классификацией RIFLE и летальными исходами в течение 60 дней после тяжелой термической травмы ($AUC\ ROC = 0,93$; $CO = 0,015$), причем взаимосвязь острой почечной недостаточности с риском развития летального исхода при критических ожогах была максимально высокой относительно других системных нарушений ($AUC\ ROC = 0,87$; 95 %, ДИ от 0,85 до 0,90).

4. Критерии RIFLE позволяют проводить корректную классификацию пациентов с термическими поражениями по тяжести нарушения функции почек, и построенная с её использованием прогностическая модель позволяет корректно осуществить оценку риска госпитальной смерти у больных в остром периоде тяжелой термической травмы, кроме того использование трех входных данных (возраст, индекс Франка, ожог дыхательных путей) при идентификации у пациента классов RIFLE позволяет отлично прогнозировать прогрессирование почечной недостаточности ($AUC\ ROC = 0,915$), а дискриминационная мощность классификации RIFLE в прогнозировании длительности госпитализации в отделении интенсивной терапии тяжело обожженных является слабой ($AUC\ ROC = 0,64$; $CO = 0,021$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сохранение почечной дисфункции в постшоковом периоде у пациентов с тяжелой термической травмой является значимым предиктором формирования синдрома мультиорганной дисфункции.

2. В целях ранней диагностики острой почечной недостаточности оценку степени выраженности нарушений функции почек у пациентов с термическим поражением целесообразно осуществлять на основе классификации RIFLE.

3. Пациенты с критическими ожогами и классом “Риск” развития острого повреждения почек по критериям RIFLE требуют дополнительного клинико-лабораторного мониторинга.

4. Для прогноза госпитальной летальности у пациентов с термическим поражением целесообразно использовать разработанную нами регрессионную прогностическую модель.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Хунафин С. Н., Сагманов А. Г., Лутфарахманов И. И. Оценка степени воздействия синдромов органной дисфункции на исходы тяжелой термической травмы // Скорая медицинская помощь. – 2008. – № 3 (перечень ВАК). – С. 61 – 63, автора – 0,13 п.л.

2. Миронов П. И., Сагманов А. Г. Обоснование диагностики и оценки тяжести почечной дисфункции при тяжелой термической травме с позиции критериев RIFLE // Интенсивная терапия. – 2009.- № 1 – С. 20 – 23, автора – 0,25 п.л.

3. Сагманов А. Г., Миронов П. И., Лыков А. В. Оценка характера стартовой инфузионной терапии при тяжелой термической травме // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : сборник научных трудов VI Байкальского конгресса. – Иркутск, 2009. – С. 71 – 72, автора – 0,08 п.л.

4. Хунафин С. Н., Сагманов А. Г., Лыков А. В., Миронов П. И. Оценка предикторов развития системных осложнений у больных с тяжелой термической травмой // Актуальные вопросы скорой медицинской помощи, медицины катастроф, комбустиологии, неотложной хирургии на

догоспитальном этапе : материалы региональной научно-практической конференции с участием лучших специалистов Российской Федерации. – УФА, 2007. – С. 82 – 83, автора – 0,06 п.л.

5. Хунафин С. Н., Сагманов А. Г., Миронов П. И. Прогнозирование нарушений функции почек при термической травме // Развитие службы крови в Республике Башкортостан : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Уфа, 2008. – С. 83, автора – 0,04 п.л.

6. Сагманов А. Г., Миронов П. И., Лыков А. В., Смольников В. В. Оценка значимости стартовой инфузионной терапии острого периода термической травмы // Развитие службы крови в Республике Башкортостан : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Уфа, 2008. – С. 81 – 82, автора – 0,06 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИФ	– индекс Франка
ОДП	– ожог дыхательных путей
ОИТ	– отделение интенсивной терапии
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПП	– острое повреждение почек
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОТС	– оценка тяжести состояния
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СК	– сывороточный креатинин
СМОД	– синдром мультиорганной дисфункции
СОС	– стандартизированное отношение смерти
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
AUC	– area Under the Curve
ROC	– Receiver Operating Characteristics