

УДК 616.988.26:616.61-07

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

А.М. Шутов¹, Е.А. Астапенко¹, Г.А. Савинова²,
В.Н. Речник², Т.С. Киселева³, М.В. Мензоров¹

¹Ульяновский государственный университет

²Центральная городская клиническая больница, Ульяновск

³Клиническая больница № 172 ФМБА России, Димитровград

Статья посвящена проблеме своевременной диагностики острого повреждения почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Рассматриваются основные положения классификации ОПП RIFLE и AKIN. Установлено, что более 90 % больных ГЛПС имеют ОПП. Критерии RIFLE и AKIN по критерию диурез менее чувствительны, чем по критерию креатинин сыворотки, для диагностики ОПП при ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, критерии AKIN, критерии RIFLE, острое повреждение почек.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная инфекция, широко распространенная в странах Европы и Азии. Острое повреждение почек (ОПП) является ведущим клиническим синдромом ГЛПС. Летальность в отдельных регионах мира достигает 10–15 %. Исход ОПП при ГЛПС зависит от различных факторов, в том числе от серотипа вируса [26, 14]. В Европейской части России основным возбудителем является вирус *Hantaan*, вызывающий поражение почек без выраженного геморрагического синдрома. В Европе легкие формы ГЛПС, вызванные вирусом *Hantaan*, нередко называют *Nephropathia epidemica*, летальность при которой составляет 0,1–1 % [24, 21], причем большинство летальных исходов наблюдается в пожилом и старческом возрасте [16]. Несмотря на высокую летальность в настоящее время, не существует единых подходов к диагностике повреждения почек при ГЛПС, что затрудняет диагностику и оценку тяжести ОПП при ГЛПС.

С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести ОПП экспертами *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group* (2004) была предложена система стратификации тя-

жести ОПП – критерии RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease*) [3]. В 2007 г. критерии RIFLE были модифицированы (*Acute Kidney Injury Network – AKIN*) [17], предложен более мягкий критерий диагностики ОПП – увеличение креатинина >26,4 мкмоль/л, увеличен период диагностики до 48 часов, вместо *Risk, Injury, Failure* предложено выделять 1, 2, 3 стадии ОПП. Среди преимуществ критериев AKIN – привычное для клиники деление на стадии. Обе системы апробированы и применяются для оценки исходов ОПП у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако критерии не использовались на практике для оценки тяжести повреждения почек у больных ГЛПС. Кроме того, не ясно, являются ли изменения концентрации креатинина сыворотки крови и диуреза одинаково чувствительными методами диагностики и оценки тяжести ОПП у больных ГЛПС.

Цель исследования – изучить частоту и тяжесть ОПП при ГЛПС и проанализировать возможность использования критериев RIFLE и AKIN для диагностики ОПП при ГЛПС.

Материалы и методы. Обследовано 102 больных ГЛПС (90 мужчин, 12 женщин,

средний возраст – 40 ± 13 лет). Пациенты лечились в инфекционном отделении Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска и инфекционном отделении клинической больницы № 172 ФМБА России г. Дмитровграда Ульяновской области в период с 2008 по 2010 г. Диагноз ГЛПС был подтвержден методом непрямой иммунофлюоресценции, степень тяжести заболевания оценивалась согласно клинической классификации.

Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE [3] и AKIN [17], по креатинину сыворотки ($RIFLE_{Cr}$, $AKIN_{Cr}$) и диурезу ($RIFLE_{ou}$, $AKIN_{ou}$). В анамнезе указаний на патологию почек не было. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки до заболевания, в этой связи исходным считали креатинин, соответствующий расчетной скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по формуле MDRD [3]. Мочевой пузырь не катетеризировали, диурез определяли, основываясь на самостоятельном мочеиспускании больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при нормальном распределении параметров по

критерию t Стьюдента для несвязанных переменных или Mann-Whitney U test, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для исследования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными признаками использовали логистический регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, в противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25–75 процентиль. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Характеристика основных клинических проявлений ГЛПС и данные лабораторных исследований представлены в табл. 1.

На рис. 1 представлена характеристика ОПП, диагностированного по критериям RIFLE и AKIN.

На рис. 2 представлена частота ОПП по критериям креатинин сыворотки и диурез.

Таблица 1

Характеристика больных ГЛПС

Показатель	Значение
Больные ГЛПС:	102
Мужчины	90 (88,2 %)
Женщины	12 (11,7 %)
Возраст, лет	40 ± 13
Клиническая характеристика:	
Лихорадка	102 (100 %)
Головная боль	102 (100 %)
Рвота	85 (83,3 %)
Боль в поясничной области	80 (78,4 %)
Боль в животе	98 (96 %)
Конъюнктивальная инъекция	75 (73,5 %)
Олигоурия	98 (96 %)
Артериальная гипотензия ($САД < 90 \text{ мм рт. ст.}$)	22 (21,5 %)
Гематурия	75 (73,5 %)
Протеинурия	73 (71,5 %)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л); Me (95 % ДИ)	181,2 (153,3–209,0)
Клиническое течение:	
Легкое течение	4 (3,9 %)
Среднетяжелое течение	81 (79,4 %)
Тяжелое течение	17 (16,6 %)
Гемодиализ	1 (0,98 %)
Летальность	0

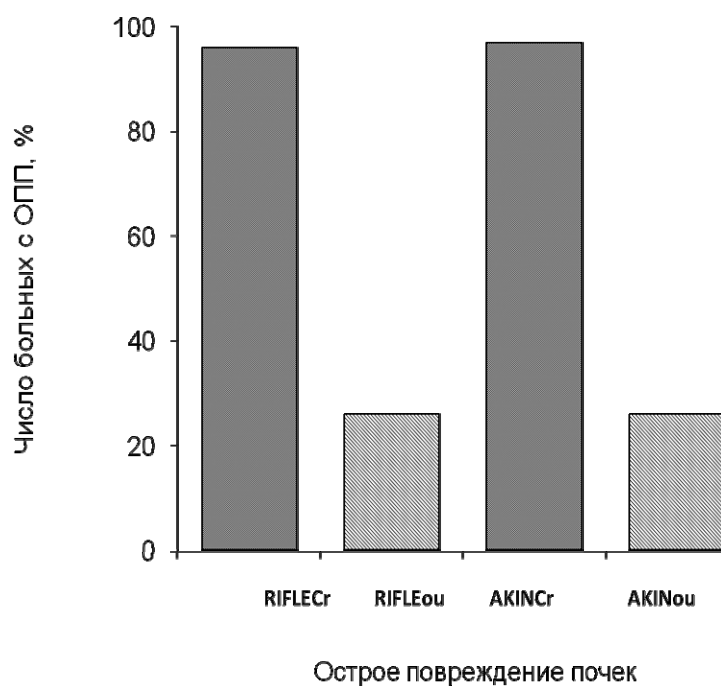


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных ГЛПС по критериям RIFLE и AKIN

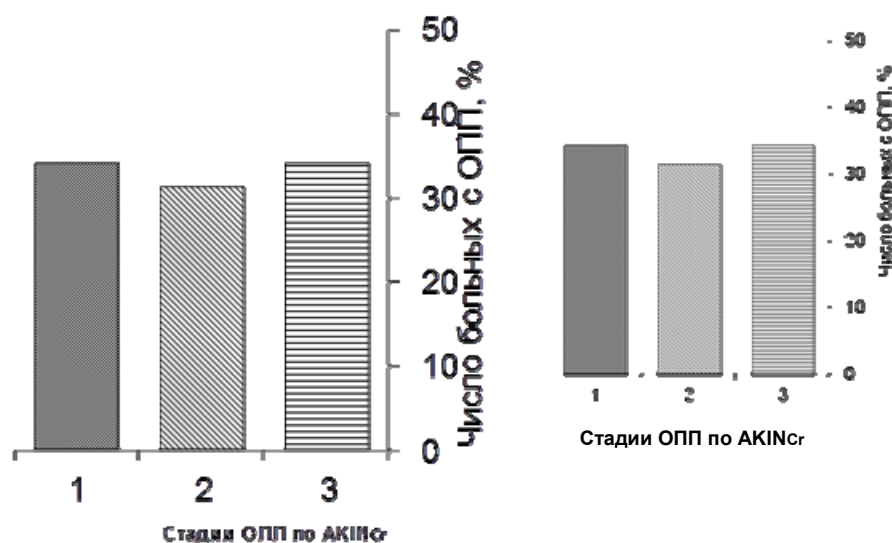


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных ГЛПС по критериям и AKIN

Основными клиническими проявлениями ГЛПС были лихорадка, головная боль, рвота, боль в эпигастальной и поясничной областях, инъекция склер. По результатам подсчета суточного диуреза олигоурия наблюдалась только у 22 больных. Протеинурия наблюдалась у 73, гематурия – у 75 больных. Концентрация креатинина в сыворотке крови составила 181,2 (95 % ДИ 153,3–209,0) мкмоль/л. Преобладали больные со средней степенью

тяжести ГЛПС (81 больной), тяжелое течение наблюдалось у 17, легкое – у 4 больных.

Согласно RIFLE_{Cr}, ОПП диагностировано у 98 (96 %) больных: 14 – Risk (R), 47 – Injury (J), 37 – Failure (F). В соответствии с критерием RIFLE_{ou}, ОПП диагностировано у 27 (27 %) больных. Из них у 14 (R), у 6 (J), у 7 (F). Гемодиализ проводили 1 больному с RIFLE_{Cr} (F). Летальных исходов не было.

Больные из группы RIFLE_{Cr} (F) не отличались по возрасту от RIFLE_{Cr} (R), но имели большую длительность госпитализации (разница – 1,7 дней, $P=0,004$). В соответствии с критерием AKIN_{Cr}, 34 пациента имели 1 стадию, 31 – 2 стадию, 34 – 3 стадию ОПП. Согласно критерию AKIN_{ou}, 14 пациентов имели 1 стадию, 6 – 2 стадию, 7 – 3 стадию ОПП. У всех больных ОПП развилось до поступления в стационар.

Различные критерии диагностики ОПП не только затрудняют диагностику и оценку тяжести ОПП, но и не позволяют сравнивать результаты различных авторов. В частности, не совсем понятно, какова тяжесть ОПП на Балканах (основной вирус Dobrava), где летальность достигает 15 % [26], и в Центральной Европе (основной вирус Puumala), где летальность составляет доли процента [16]. Среди других причин появления критериев RIFLE и AKIN – поздняя диагностика ОПП в реальной клинической практике и неудовлетворенность результатами лечения острого почечного повреждения. В многочисленных исследованиях продемонстрирована возможность использования критериев RIFLE и AKIN для диагностики и оценки прогноза больных с ОПП [2, 7, 12, 27]. В одном из исследований критерии сравнивались у 120 больных ГЛПС [10], в первые 48 часов от момента госпитализации ОПП диагностировано у 79,2 % по критериям RIFLE и у 82,5 % по критериям AKIN.

Согласно критериям RIFLE_{Cr}, ОПП диагностирована нами у 98 (96 %) больных, по критериям AKIN_{Cr} – у 99 (97 %) пациентов. В связи с более мягким критерием диагностики ОПП использование критериев AKIN_{Cr} может привести к более частому выявлению легкого повреждения почек (1 стадия), а следовательно и общего числа больных с ОПП [6], по сравнению с критериями RIFLE_{Cr}. Анализ результатов лечения 120123 больных в 57 реанимационных отделениях показал, что критерии AKIN несколько чаще идентифицируют ОПП (1 стадия), чем критерии RIFLE (R), но при этом прогностическая значимость критериев не различалась [19]. Аналогичные данные получены в других крупных исследованиях [4, 11].

Как критерии RIFLE, так и AKIN предполагают оценку функции по двум параметрам – креатинину сыворотки и (или) диурезу [3, 17]. Мнения о том, какой критерий использовать предпочтительней, противоречивы. В одном из исследований возможности диагностики ОПП по критерию креатинин сыворотки и по критерию диурез были изучены у больных реанимационного отделения, при этом обязательным условием включения больного в исследование было наличие постоянного катетера в мочевом пузыре. В таких условиях при тщательном мониторинговании почасового диуреза диагностика ОПП по диурезу была более точной, при этом авторы отмечают, что общепринятое в клинике измерение суточного диуреза не позволяет адекватно оценить почасовой диурез [8].

Показаний для катетеризации мочевого пузыря у наших больных не было, в этой связи точное измерение почасового диуреза было невозможно. Больные ГЛПС нередко поступают в стационар в периоде полиурии при сохраняющейся азотемии, в этой связи не кажется неожиданной недостаточная эффективность (низкая чувствительность) диагностики ОПП по диурезу у больных ГЛПС.

Более того, при нетяжелой ОПП диурез в ряде случаев в большей степени зависит от состояния гидратации, чем от поражения почек. Еще до поступления в стационар больным нередко вводятся диуретики, которые, увеличивая диурез, не улучшают прогноз ОПП [15]. Все вышеперечисленное заставляет осторожно относиться к возможностям диагностики ОПП при ГЛПС по диурезу. При этом, конечно, важность олигоурии как клинического параметра не подлежит сомнению.

Обе классификации имеют общий существенный недостаток – за исходный креатинин принимается креатинин, при котором по формуле MDRD расчетная СКФ равна 75 мл/мин/м² [3], очевидно, что если основываться на другом уровне скорости клубочковой фильтрации, то и частота ОПП будет различаться [22], в частности, ряд авторов рассчитывают базальный уровень креатинина исходя из СКФ 90 мл/мин/1,73 м² [9].

В последние годы активно обсуждается эффективность биомаркеров (Neutrophil gela-

tinase-associated lipocalin – NGAL и др.) для диагностики и оценки прогноза ОПП [5, 13, 20]. Ряд активных сторонников использования биомаркеров для диагностики ОПП проводят параллели с острым коронарным синдромом, где определение маркеров повреждения кардиомиоцитов (тропонин) является общепринятым. Однако клиническая ситуация при ОПП отличается от ситуации при остром коронарном синдроме, где повышение тропонина является ключевым при принятии решения о тактике ведения больного. В случае ОПП решение о заместительной почечной терапии будет основываться на клинических данных, а не на результатах исследования биомаркеров раннего повреждения почек. Что касается раннего лечения больных с ОПП, то при прerenальной азотемии наличие негативных тестов на биомаркеры почечного повреждения может привести к ошибочной тактике ведения больного. Кроме того, уровень NGAL выше у больных с ХБП [23]. В целом, на сегодняшний день можно согласиться с мнением Wim Van Biesen и соавт., 2011, что время биомаркеров при ОПП еще не наступило [25].

Заместительная почечная терапия нечасто требуется у больных с ОПП при ГЛПС. Так, из 75 больных ГЛПС, которые лечились в двух крупных госпиталях Германии на протяжении 8 лет, гемодиализ проводился 4 больным, один из которых умер [18]. Показания к гемодиализу при ГЛПС основываются на клинических данных и предпочтениях врачей. Так, в Ульяновской области гемодиализ проводился единичным больным с ГЛПС, в то время как в соседней Пензенской области значительно чаще [1], при этом летальность существенно не различается. Имеет ли смысл наблюдать больного ГЛПС с ОПП и тяжелой уреимией (гиперазотемия, выраженная заторможенность, многократная рвота и другие признаки уремии) или провести 1–3 гемодиализа? По нашему мнению – нет, тем более что в Европейской части России, в отличие от Дальневосточного региона, как правило, у больных нет выраженного геморрагического синдрома, наблюдается стабильная гемодинамика, и каких-либо затруднений в проведении гемодиализа нет.

Заключение. Таким образом, более чем у 90 % больных с ГЛПС развилось ОПП при поступлении в стационар. Критерии RIFLE и AKIN – современные методы, позволяющие в равной степени диагностировать и оценивать ОПП у больных ГЛПС на ранних стадиях развития и прогнозировать длительность пребывания пациентов в стационаре. Однако они не позволяют прогнозировать внутрибольничную летальность больных ГЛПС. Критерии RIFLE и AKIN по критерию диурез менее чувствительны, чем по критерию креатинин сыворотки, для диагностики ОПП при ГЛПС.

1. *Шутов, А.М.* Гемодиализ в лечении острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.М. Шутов, Л.А. Шутова, Г.Р. Шапиро // Тер. архив. – 1996. – № 6. – С. 31–32.

2. *Bagshaw, S.M.* A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients Nephrology Dialysis Transplantation / S.M. Bagshaw, C. George, R.A. Bellomo // ANZICS Database Management Committi. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 1569–1574.

3. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.

4. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria / C.H. Chang [et al.] // Shock. – 2010. – Vol. 33. – P. 247–252.

5. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population / N. Dinna [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36. – P. 444–451.

6. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery / L. Englberger [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Jan. 13, 15 (1). – P. 16.

7. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery / L. Englberger [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15. – P. 16.

8. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients / M. Etienne [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 509–515.

9. Acute kidney injury in tropical acute febrile illness in a tertiary care centre – RIFLE criteria

validation / B. Gopal Basu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 524–531.

10. Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus: Comparative Evaluation by RIFLE and AKIN Criteria / D. Han [et al.] // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2010. – Dec 13.

11. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database / M. Joannidis [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Oct. 35(10). – P. 1692–1702.

12. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database / M. Joannidis [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1692–1702.

13. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Dec. 5 (12). – P. 2154–2165.

14. Kuzman, I. Clinical picture of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia / I. Kuzman // *Acta Med. Croatica.* – 2003. – Vol. 57(5). – P. 393–397.

15. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / B. Mahesh [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33. – P. 370–376.

16. Patterns for Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / H. Marika [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – Vol. 16. – No. 10. – October 2010. – P. 1584–1586.

17. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 31.

18. Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases / N. Braun [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2997–3003.

19. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / Sean M. Bagshaw, Carol George, Rinaldo Bellomo for the ANZICS Database Management Committee // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. –

P. 1569–1574.

20. Self, W.H. Novel biomarkers: help or hindrance to patient care in the emergency department? / W.H. Self, T.W. Barrett // *Ann. Emerg. Med.* – 2010. – Jul. – Vol. 56(1). – P. 60–61.

21. Settergren, B. Clinical aspects of nephropathia epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review / B. Settergren // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 125–132.

22. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury / E.D. Siew [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – P. 536–542.

23. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery / L. Shavit [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2011. – Feb. 11. – Vol. 34(2). – P. 116–124.

24. Hantavirus infections in Europe / O. Vapalahti [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 653–661.

25. Defining acute kidney injury: playing hide-and-seek with the unknown man? / V.B. Wim [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 399–401.

26. Parameters for assessing the severity of clinical presentation of hemorrhagic fever with kidney syndrome / M. Zivkoviz [et al.] // *Med. Pregl.* – 2010. – May–Jun. – Vol. 63 (5–6). – P. 361–365.

27. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria / C.H. Chang [et al.] // *Shock.* – 2010. – Vol. 33. – P. 247–252.

THE MODERN CRITERIA FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

A.M. Shutov¹, E.A. Astapenko¹, G.A. Savinova²,
V.H. Rechnik², T.S. Kiseleva³, M.V. Menzorov¹

¹Ulyanovsk State University

²Ulyanovsk Central Clinical Hospital

³Dimitrovgrad Clinical Hospital № 172

The article is devoted to diagnosis of acute kidney injury (AKI) in patients with Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). It is shown the criteria RIFLE and AKIN. It helps to compare they. More than 90 % of patients with HFRS have AKI. Alterations in urine output is smaller sensitive marker of renal dysfunction in HFRS compared with creatinine criteria.

Key words: acute kidney injury, AKIN criteria, Hemorrhagic fever with renal syndrome, RIFLE criteria.