

# Детерминанты 28-дневной летальности при остром повреждении почек после кардиохирургических вмешательств

С.В. Колесников<sup>1</sup>, А.С. Борисов<sup>1</sup>, В.В. Ломиворотов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Центра анестезиологии и реаниматологии Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, 630055 Новосибирск ул. Речкуновская, д. 15 (корп. 1), г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Центр анестезиологии и реаниматологии Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, 630055 Новосибирск ул. Речкуновская, д. 15 (корп. 1), г. Новосибирск, Россия

## Determinants of 28-day mortality in patients with acute kidney injury following cardiac surgery

S.V. Kolesnikov<sup>1</sup>, A.S. Borisov<sup>1</sup>, V.V. Lomivorotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of hemodialysis and extracorporeal detoxication, Center of Anesthesiology and Intensive Care, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 15 Rechkunovskaya Str. (bld. 1), Novosibirsk, 630055 Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Anesthesiology and Intensive Care, Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, 15 Rechkunovskaya Str. (bld. 1), Novosibirsk, 630055 Russian Federation

**Ключевые слова:** продолженная заместительная почечная терапия, детерминанты, острое повреждение почек, послеоперационный период, кардиохирургия

### Резюме

**Цель:** выявить значимые детерминанты 28-дневной летальности и провести оценку их объясняющей способности у взрослых кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, получавших продолженную заместительную почечную терапию.

**Материал и методы:** в ретроспективном когортном моноцентровом исследовании ( $n=162$ ) у кардиохирургических больных старше 18 лет, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), осложнённым развитием острого повреждения почек, проводилась продолженная заместительная почечная терапия (ПЗПТ). Конечными точками исследования являлись 28-дневная и госпитальная летальность.

**Результаты:** основная часть (85,6%) госпитальных неблагоприятных исходов приходилась на 28-дневный период (47,5 из 55,6%). Показано, что наиболее важными детерминантами 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП являются использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), число суток олигурии и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) (Odd Ratio 7,24; 6,55; 3,75; соответственно). Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела впервые идентифицировано как значимая детерминанта летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП (Odd Ratio 1,41).

Установлено, что доза эфлюэнта ПЗПТ не была ассоциирована с 4-недельной летальностью. Напротив, максимальный уровень лактата при ПЗПТ обладает хорошей объясняющей способностью (AUC 0,79) и оптимальным соотношением чувствительности и специфичности 0,9/0,71. Суточный (AUC 0,784) и общий баланс жидкости тела (дельта) при ПЗПТ (AUC 0,786) верифицированы как пригодные детерминанты в прогнозировании 28-дневной летальности.

**Заключение:** наиболее значимыми детерминантами 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП являются внепочечные (сердечно-сосудистые) факторы, которые и определяют краткосрочный прогноз. Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела показало себя как предиктор летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП.

Адрес для переписки: Колесников Сергей Васильевич

Телефон: 8 (906) 194-13-09 E-mail: igdrasil03@mail.ru

### Abstract

**Objective:** to identify the important determinants of the 28-day mortality and to assess their explanatory power in adult patients in undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) for cardiac surgery-associated acute kidney injury AKI (CS-AKI).

**Material and methods:** the retrospective cohort monocenter study covered 162 cardiac surgical patients over 18 years old operated under cardio-pulmonary bypass (CPB) and complicated by the development of AKI treated with CRRT. Study endpoints were 28-day and hospital mortality.

**Results:** it was found that the most important determinants of 28-day mortality in patients undergoing cardiac surgery with the development AKI were the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the duration of days with oliguria and the used intra-aortic balloon pumping (Odd Ratio 7.24; 6.55; 3.75; respectively).

It was found that the ratio of the surface area of the haemofilter membrane to the body surface area as a significant determinant of mortality in cardiac patients with AKI (Odd Ratio 1.41). We found that the CRRT dose effluent is not associated with the 28-day mortality. Whereas, the maximum level of lactate during the CRRT had a good explanatory power (AUC 0.79) with sensitivity and specificity of 0.9/0.71.

Daily fluid balance and the total balance of body fluids (delta) during CRRT verified as suitable determinants in predicting the 28-day mortality (AUC 0.784, AUC 0.786, respectively).

**Conclusion:** in patients with severe CS-AKI requiring CRRT, 28-day mortality appears strongly associated with extrarenal (cardiovascular) factors, which determine the short-term outcomes. The ratio of surface area of haemofilter membrane/body surface area provided to be a factor modifying short-term mortality in patients with AKI.

**Key words:** continuous renal replacement therapy, determinants, acute kidney injury, postoperative period, cardiac surgery

### Введение

Острое повреждение почек (ОПП) представляет собой серьёзное осложнение кардиохирургических операций, сопровождающееся увеличением сроков госпитализации, высокой летальностью и материальными издержками [13]. По данным мета-анализа, кардиохирургия в условиях искусственного кровообращения (ИК) является в 18,2% триггером развития ОПП, что связано с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) в 2,1% случаев и 4-кратным увеличением риска краткосрочной летальности [17]. 30-дневная летальность составляет основную долю – более 71% от госпитальной у пациентов после вмешательств на открытом сердце [18].

Детерминантами, то есть потенциально модифицируемыми прогностическими факторами летального исхода при ОПП ранее считались олигурия, сепсис, максимальный ( $\geq 10$ ) балл по шкале SOFA, механическая вентиляция лёгких и ее продолжительность, неврологические нарушения, печёночная недостаточность, артериальная гипотензия (МАР  $< 65$  мм рт.ст.) и метаболический ацидоз при инициации продолженной ЗПТ (ПЗПТ) [8, 16, 30].

По данным различных исследований, уровень креатинина, широко используемый на практике, может являться как позитивным, так и наоборот, негативным предиктором летального исхода вследствие гемодиализации, плохого исходного нутриционного статуса или поздней диагностики ОПП [23, 26].

Определению детерминант госпитальной летальности у пациентов с ОПП посвящен ряд ретроспективных исследований. Однако при увеличе-

нии сроков курации становится сложнее установить связь между собственно ОПП и летальным исходом, особенно это касается госпитальной и отдалённой летальности. Ранее выявлены значимые факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при ОПП: число поражённых органов при полиорганной недостаточности, темп диуреза, длительность олигурии, потребность в респираторной и вазопрессорной поддержке, уровень альбумина, средний суточный баланс жидкости, интрадиализная гипотензия, индекс коморбидности Charlson и предшествующая сердечная недостаточность [22, 29].

В немногочисленных исследованиях оценивались отдельные параметры ПЗПТ как возможные предикторы краткосрочной летальности: процедура без антикоагуляции гепарином и применение бикарбонат-содержащих замещающих растворов, вследствие кровотечения и высокой лактаемии, были ассоциированы с 28-дневной летальностью в популяции пациентов с ОПП несептического генеза. При этом доза и продолжительность ПЗПТ являлись слабыми детерминантами 4-недельной летальности [12]. Исследование вариантов антикоагуляции в качестве детерминант прогноза ОПП показало, что региональная цитратная антикоагуляция не ассоциирована с улучшением ренального прогноза и снижением летальности в сравнении с гепарином (28-дневная летальность 35% и 33% соответственно) [21]. Согласно литературным данным, параметры самой ПЗПТ (скорость потока крови, площадь поверхности мембраны гемофильтра/диализатора, Solute Removed Index), за исключением дозы ПЗПТ, остаются малоизученными в прогнозировании исхода ОПП [10].

Предикторы ОПП, определяемые состоянием пациента, зачастую поддаются анализу не просто. Так, ожирение является хорошо известным предиктором развития ОПП, вместе с тем, его связь с летальным исходом установлена не была [31]. Более того, «парадокс ожирения» демонстрирует, что развитие ОПП при избыточной массе тела пропорционально увеличивается, однако летальность, напротив, снижается [5, 25]. Механизмы данного явления в настоящее время остаются неясными. В недавнем исследовании обнаружена нелинейная U-образная зависимость индекса массы тела (ИМТ) и госпитальной летальности у пожилых пациентов с ОПП, с увеличением неблагоприятных исходов у лиц с  $ИМТ \leq 21$  и  $\geq 31$  кг/м<sup>2</sup> [6]. Исследование конституции пациентов и влияния массы внутренних органов на краткосрочный прогноз ОПП ранее не проводилось.

Кроме того, ряд детерминант ОПП остается малоизученным, поскольку традиционный подход не в состоянии установить неочевидные взаимодействия факторов, носящих нелинейный характер. Для их выявления необходимо использование продвинутых статистических моделей [2]. Детальный анализ детерминант, ассоциированных с прогнозом ОПП при ПЗПТ и определением качества исследуемых моделей (ROC-анализ), проводился лишь в единичных работах [14, 19]. Известные прогностические модели, такие как Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) и Simplified Acute Physiology Score (SAPS) ранее показали низкую либо умеренную объясняющую способность в прогнозировании летального исхода при ОПП [28].

У кардиохирургических пациентов ОПП нередко может иметь многофакторный и многоволновой характер. В дебюте наблюдаются постперфузионное/нефротоксическое повреждение, пигментная нефропатия или их комбинация, а затем, после купирования первой волны ОПП, может развиваться повторная волна ОПП септического генеза. Эти обстоятельства осложняют номинальный подход к поиску значимых детерминант, определяющих прогноз у данных больных.

Выявление детерминант краткосрочных (4-недельных) неблагоприятных исходов может способствовать снижению основной доли летальных исходов у пациентов с ОПП и улучшить прогноз. Исследованию прогностических факторов краткосрочной выживаемости пациентов с ОПП в кардиохирургии посвящены единичные работы.

**Цель исследования:** выявить значимые детерминанты 28-дневной летальности и провести оценку их объясняющей способности у взрослых кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, получавших продолженную заместительную почечную терапию.

## Материалы и методы

Ретроспективное когортное моноцентровое исследование проведено у 162 пациентов в возрасте от 20 до 81 года, получавших хирургическое лечение в НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2010-2012 годах. Средний возраст пациентов составил  $61,3 \pm 11,64$  года. Среди них женщин было 82 (50,62%), мужчин – 80 (49,38%).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения (ИК), развитие острого повреждения почек после операции с проведением ПЗПТ. Критериями исключения являлись операция на работающем сердце, летальный исход в течение 24 часов после начала ПЗПТ и консервативная терапия ОПП без применения ЗПТ. Конечными точками (исходами) исследования являлись 28-дневная и госпитальная летальность.

Протоколы кардиохирургических вмешательств, анестезиологического пособия, ИК и ПЗПТ соответствовали принятым в клинике стандартам. Лабораторные, клинические показатели регистрировались на момент начала ПЗПТ и далее посуточно. Оценка степени тяжести больных проводилась с помощью шкал APACHE II и SOFA при инициации ПЗПТ. Верификацию диагноза ОПП проводили согласно классификации RIFLE (2004) [4]. Расчёт площади поверхности тела проводился по формуле Mosteller (1987) [15]. Solute Removed Index рассчитывался упрощённо, как соотношение между объёмом очищенной от мочевины жидкости тела к общему объёму тела [11]. Urea Reduction Rate, являющийся методом количественной оценки адекватности ЗПТ, рассчитывался по формуле:  $URR = (U_{pre} - U_{post}) / U_{pre} \times 100\%$ . Масса внутренних органов рассчитывалась по формуле Gallagher:  $MBO = (1,223 - 0,008 \times \text{возраст (лет)}) + (0,801 \times \text{рост (м)}) + (0,016 \times \text{масса тела (кг)}) + (0,305 \times \text{пол (1-мужской, 0-женский)}) + (0,251 \times \text{раса (1-черный, 0-белый)})$  [27]. Для оценки эффективности ПЗПТ нами предложен новый индекс: отношение площади мембраны гемофильтра к площади поверхности тела (оба показателя рассчитывались в см<sup>2</sup>).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) по соответствующим показаниям проводились 30 (18,5%) и 39 (24,1%) пациентам соответственно. Ста сорока семи (90,74%) больным осуществлялась продлённая ИВЛ в течение 5 суток (медиана; Q1=2,5 и Q3=15 дней, соответственно). В послеоперационном периоде ОПП диагностировано у всех пациентов. Степень «Risk» выявлена у 41 (25,3%), «Injury» у 52 (32,1%) и «Failure» у 68 (42,6%) больных, соответственно. Все пациенты получали продолженную заместительную почечную терапию. ПЗПТ осуществлялась на аппарате multiFiltrate (Fresenius GmbH) и PrismaFlex (Gambro

Medical) с соответствующими гемофильтрами и магистральями. Основным (90,7%) методом ПЗПТ являлась гемодиализация (n=147), гемодиализ и гемофильтрация применялись соответственно у 7,4% (n=12) и 1,9% (n=3) пациентов. Антикоагуляция гепарином под контролем АСТ проводилась у 74,7% (n=126) пациентов. Региональная цитратная антикоагуляция под контролем кальциевого индекса и показателей КОС использовалась у 21,6% (n=35) больных. ПЗПТ без антикоагуляции применялась в 3,7% (n=6) случаев. Доставленная доза ПЗПТ по эффлюенту составляла 38,1 мл/кг/мин (Q1=31,2 и Q3=43,4 мл/кг/мин соответственно). Продолжительность ПЗПТ была от 24 до 1165 часов, в среднем 7,15±3,62 суток. Медиана общего баланса жидкости при ПЗПТ составляла +217 мл/сутки (Q1=-520 и Q3=690 мл/сутки соответственно). Осложнения ПЗПТ зарегистрированы у 12,3% (n=20) пациентов: тромбоцитопения в 8% (n=13) и тромбоз экстракорпорального контура в 4,3% (n=7). Госпитальная летальность составила 55,55% (n=90); 28-дневная 47,53% (n=77). Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета Microsoft Office 2013, IBM SPSS Statistics 20.0.0 (IBM Corp.). Результаты исследованы непараметрическими методами и представлены как медиана и квартили; в случае нормального распределения вариант – параметрическими и представлены как средняя величина и стандартное отклонение среднего. Отдельные непрерывные показатели оценивались с расчётом асимметрии и эксцесса. Для оценки исследуемых показателей как детерминант летальности использовался бинарный логистический регрессионный анализ с верификацией отношения шансов. Дискриминационная (объясняющая) способность детерминант оценивалась с помощью ROC-анализа по величине площади под кривой – Area Under the Curve (AUC). Статистически значимыми считались различия данных при  $\alpha < 0,05$  для ошибок I рода (вероятность ложноположительных результатов),  $\beta < 0,1$  для ошибок II рода (вероятность ложноотрицательных результатов).

### Результаты

Среди исследуемых пациентов были представлены практически поровну мужчины и женщины старше 61 года, преимущественно после реваскуляризации миокарда и клапанной коррекции (в сумме 70%) в условиях искусственного кровообращения более 2,5 часов, с оценкой по шкале APACHE II свыше 29 баллов, степенью ОПП «Injury» (32,1%) и «Failure» (42,6%) (табл. 1).

Помимо ПЗПТ в 42,6% (n=69) случаев использовались дополнительные методы поддержки кровообращения в виде экстракорпоральной мембранной

Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика кардиохирургических пациентов с ОПП, получавших ПЗПТ

Показатель	Значение
Возраст, лет (±SD)	61,3±11,64
Женский/мужской пол, %	50,62/49,38
Время операции, мин (±SD)	347±152,3
Время ИК, мин (±SD)	155±105,4
ОПП(RIFLE) n (%):	162 (100)
1. «Risk» n (%)	41 (25,3)
2. «Injury» n (%)	52 (32,1)
3. «Failure» n (%)	69 (42,6)
APACHE II, балл (±SD)	29,3±6,9
SOFA, балл (±SD)	12,3±2,7
Исходная СКФ, мл/мин (±SD)	69,7±36,7
ЭКМО, n (%)	30 (18,5)
ВАБК, n (%)	39 (24,1)
Категория оперативного вмешательства:	
1. Реваскуляризация миокарда, n (%)	60 (37)
2. Клапанная коррекция, n (%)	53 (32,9)
3. Протезирование аорты, n (%)	25 (15,4)
4. Комбинированные операции, n (%)	35 (21,6)
5. Трансплантация сердца, n (%)	1 (0,6)

оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации.

Госпитальная летальность за период наблюдения имела форму сильно вогнутой нисходящей кривой, что свидетельствовало о снижении вероятности неблагоприятного исхода с течением времени (рис. 1). Отдельные эпизоды летальных исходов наблюдались в срок более 60 суток, характеризую ее неравномерное распределение во времени.

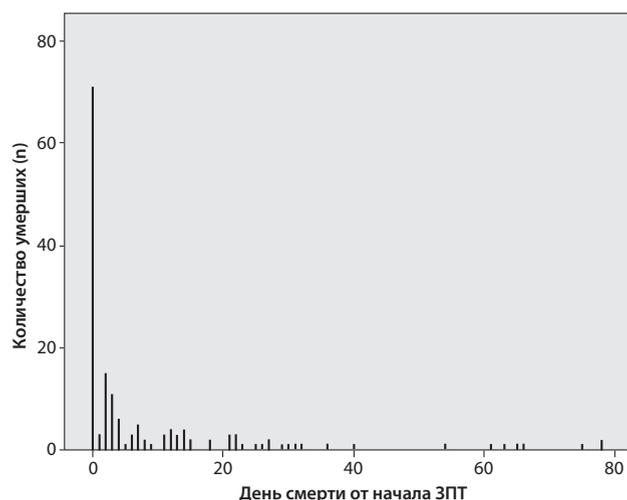


Рис. 1. Вариабельность госпитальной летальности от времени у кардиохирургических пациентов с ОПП, получавших ПЗПТ

Таблица 2

## Анализ 14-, 28-дневной и госпитальной летальности кардиохирургических пациентов с ОПП, получавших ПЗПТ

Параметры	14-дневная летальность	28-дневная летальность	Госпитальная летальность
Всего больных	162		
Число летальных случаев, n (%)	57(35,2)	77(47,5)	90(55,6)
Относительная/госпитальная летальность, %	63,3	85,6	100
Асимметрия (ДИ)	0,56(0,27-0,92)	-0,29(-0,21-0,42)	-0,24(-0,56-0,09)
Экссесс (ДИ)	-1,71(-1,95-1,16)	-2,01(-2,03-1,84)	-1,96(-2,02-1,71)

Примечание: использовался анализ по сгруппированным данным.

ДИ – доверительный интервал для 95% вариант.

Асимметрия – показатель симметричности кривой от нормального распределения.

Экссесс – показатель остроты пика распределения величины асимметрии.

В дополнение к кривой летальности был выполнен ее структурный анализ, показавший, что основная часть (85,6%) госпитальных неблагоприятных исходов приходилась на 28-дневный период, почти 2/3 случаев (63,3%) составляла 2-недельная летальность (табл. 2).

Отрицательная величина асимметрии распределения 4-х недельной и госпитальной летальности свидетельствовала об отсутствии его нормального характера и преобладании расположенных слева вариант. Величина и отрицательное значение эксцесса подтверждали полиномиальное (многовершинное) распределение летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП в период госпитализации.

Наиболее важными детерминантами 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП были установлены: проведение ЭКМО (Odd Ratio 7,24), число суток олигурии (Odd Ratio 6,55) и использование ВАБК (Odd Ratio 3,75); все они являлись статистически значимыми ( $\alpha < 0,05$ ) (табл. 3). Суточный баланс жидкости и общий баланс жидкости за период ПЗПТ также являлись важными предикторами 4-недельных летальных исходов (Odd Ratio 2,33 и 1,79 с  $\alpha = 0,003$  и  $\alpha = 0,014$ ; соответственно). Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела впервые идентифицировано как значимая детерминанта, модифицирующая летальность у кардиохирургических пациентов с ОПП (Odd Ratio 1,41;  $\alpha = 0,05$ ). Степень снижения мочевины (URR), минимальный респираторный индекс, уровень альбумина плазмы являлись слабо ассоциированными с 28-дневной летальностью (максимальное Odd Ratio 1,23). Масса внутренних органов продемонстрировала потенциально умеренное модифицирующее влияние на 28-дневный прогноз при ОПП (Odd Ratio 0,445) при увеличении объема выборки ( $\alpha = 0,06$ ). Интересно, что доза эфлюэнта ПЗПТ не была ассоциирована с 4-недельной летальностью в исследуемой когорте пациентов.

С целью оценки пригодности вышеуказанных показателей в прогнозировании 28-дневной ле-

тальности использовался ROC-анализ (табл. 4). Регистрировались только статистически значимые детерминанты. Установлено, что в прогнозировании 4-недельного летального исхода у пациентов с ОПП, лактат в последний день терапии обладает наиболее высокой объясняющей способностью (AUC 0,87) при высокой чувствительности (0,91), но слабой специфичности (0,42). Хорошей объясняющей способностью (AUC 0,79) обладает максимальное значение лактата при ПЗПТ (соотношение чувствительности и специфичности 0,9/0,71). Сходные ROC-характеристики показали такие детерминанты, как суточный баланс жидкости (AUC 0,784) и общий баланс жидкости тела (дельта) за время лечения (AUC 0,786). Кроме того, чувствительность и специфичность данных предикторов при cutoff point свыше -1,44 литров и -4,45 литров/сутки была оптимальной (0,98/0,87 и 0,95/0,81; соответственно).

Продолжительность использования симпатомиметиков продемонстрировала аналогичную объясняющую способность (AUC 0,784) в прогнозировании 28-дневной летальности у пациентов с ОПП. При cut off point  $> 3,5$  суток соотношение чувствительности и специфичности было оптимальным (0,9/0,71).

Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела установлено как умеренная (AUC 0,6) детерминанта 4-недельного прогноза, с высокими чувствительностью и специфичностью (0,91/0,81; соответственно). Объясняющая способность таких показателей, как Solute Remove Index и степень снижения мочевины оказалась слабой (в обоих случаях AUC  $< 0,5$ ), при высоких чувствительности и специфичности (0,87/0,92 и 0,91/0,97; соответственно), что делает их непригодными для прогнозирования 28-дневной летальности.

### Обсуждение

ОПП ассоциировано с высокой краткосрочной летальностью, которая не может быть объяснена исключительно потерей ренальной функции [24].

Таблица 3

**Детерминанты 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП получавших ПЗПТ**

Детерминанта	Коэффиц. регрессии (В)	Стандартная ошибка В (SD)	Значимость (α)	Odd Ratio (Exp(B))
Возраст, лет	0,45	0,16	0,005**	1,046
Масса внутренних органов, кг	-0,81	0,43	0,06	0,445
Проведение ЭКМО	1,98	0,82	0,019*	7,24
Проведение ВАБК	1,32	0,41	0,001**	3,75
Проведение ИВА	-1,59	0,46	0,001**	0,2
Альбумин (средний), г/л	-0,12	0,05	0,009**	0,885
Лактат максимальный при ПЗПТ, ммоль/л	0,21	0,044	0,0001**	1,233
ВЕ(максимальный в последний день ПЗПТ), ммоль/л	-0,208	0,05	0,0001**	0,81
Баланс жидкости(л/сутки)	0,85	0,28	0,003*	2,33
Лактат в последний день терапии, ммоль/л	0,16	0,04	0,001**	1,17
Продолжительность использования симпатомиметиков, суток	-0,198	0,042	0,0001**	0,82
Респираторный индекс, минимальный	-0,009	0,002	0,0001**	0,992
Число пораженных органов при СПОН	1,23	0,24	0,0001**	3,41
Общий баланс жидкости (дельта) за ПЗПТ, л	0,586	0,24	0,014*	1,794
Число дней олигоанурии (<0,5 мл/кг/час)	1,88	0,426	0,0001**	6,55
Соотношение S поверхности мембраны гемофильтра к S тела	0,34	0,17	0,05*	1,41
Solute Removed Index	0,71	0,81	0,38	2,03
Urea Reduction Rate, %	-0,038	0,013	0,003**	0,96
Доза эффлюэнта, мл/кг/час	0,258	0,77	0,74	1,29

Примечание: использовался бинарный логистический регрессионный анализ методом принудительного включения, статистически значимыми являлись результаты при  $\alpha < 0,05$  – \* ( $\alpha < 0,001$  – \*\*). Odd Ratio (Exp(B)) – отношение шансов т.е. вероятность того, что событие произошло (летальный исход) к тому, что оно не произошло(выжил). ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВАБК – внутриаортальная контрпульсация; ВЕ – избыток/недостаток оснований; Solute Removed Index – соотношение удалённой жидкости к общей жидкости тела, Urea Reduction Rate – степень снижения мочевины за сутки ПЗПТ (%).

Таблица 4

**Сравнительный анализ объясняющей способности детерминант 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП при ПЗПТ**

Детерминанта	AUC ROC	ДИ	Значимость(α)	Cutoff point	Чувствительность/ Специфичность
Лактат в последний день ПЗПТ, ммоль/л	0,87	0,79-0,94	0,036*	1,5	0,91/0,42
Лактат максимальный при ПЗПТ, ммоль/л	0,79	0,71-0,87	0,042*	3,01	0,9/0,71
Продолжительность ИВА, суток	0,66	0,57-0,74	0,044*	3,75	0,81/0,52
Продолжительность использования симпатомиметиков, суток	0,784	0,71-0,86	0,037*	3,5	0,93/0,71
Число дней олигоанурии (<0,5 мл/кг/час)	0,7	0,62-0,78	0,045*	1,5	0,75/0,44
Баланс жидкости (л/сутки)	0,786	0,71-0,86	0,036*	-1,44	0,98/0,87
Общий баланс жидкости тела (дельта) за ПЗПТ, л	0,788	0,72-0,86	0,037*	-4,25	0,95/0,81
Отношение S поверхности мембраны гемофильтра к S тела	0,6	0,51-0,68	0,045*	6,27	0,91/0,81
Solute Remove Index	0,49	0,4-0,58	0,046*	0,61	0,87/0,92
Urea Reduction Rate, %	0,36	0,28-0,45	0,044*	10,04	0,91/0,97

Примечание: использовался ROC-анализ, \* – статистически значимыми являлись результаты при  $\alpha < 0,05$  и  $\beta < 0,1$ . AUC – area under the curve (площадь под характеристической кривой). Cutoff point – “точка отсечки”, значение переменной, при которой наблюдается максимальное значение суммы чувствительности и специфичности.

Субпопуляции пациентов с ОПП различаются не только патогенезом данного состояния, но и картиной внепочечных нарушений, соответственно, и предикторами/детерминантами неблагоприятных исходов [1]. У исследуемых нами пациентов с ОПП основная часть (85,6%) госпитальных неблагоприятных исходов приходилась на 28-дневный период, что составляет большую долю, чем описано ранее (71%), даже без учёта различий на 2 дня лечения [18].

В проведённом исследовании показано, что характерными особенностями кардиохирургических больных с ОПП являлись длительное искусственное кровообращение (в среднем более 2,5 часов), высокий балл по шкалам SOFA ( $\geq 12$ ) и APACHE II ( $\geq 29$ ), частое применение (42,6%) дополнительных методов поддержки кровообращения в виде экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации, помимо ПЗПТ. Закономерно, что значимыми детерминантами 4-х недельной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП являются проведение ЭКМО (Odd Ratio 7,24) и ВАБК (Odd Ratio 3,75). Это свидетельствует о существенном вкладе внепочечных (в первую очередь кардиальных) причин в 28-дневную летальность у кардиохирургических пациентов с ОПП. Следует отметить, что использование ЭКМО *per se* может сопровождаться неблагоприятным исходом, способствуя неврологическим и геморрагическим осложнениям, сепсису и развитию ОПП с потребностью в ЗПТ [7]. Количество и выраженность данных осложнений прямо зависят от продолжительности ЭКМО. Поэтому для профилактики ОПП в кардиохирургии необходимы тщательный отбор пациентов для оперативного вмешательства (с оценкой их курабельности), минимизация операционно-перфузионного стресса, профилактика развития кардиореспираторной недостаточности на всех периоперационных этапах с своевременным проведением ЗПТ при развитии ОПП. Ряд исследований по алгоритмизации мониторинга периоперационной гемодинамики и оптимизации целенаправленной терапии, ведущие к снижению риска ОПП в кардиохирургии, показывают обнадеживающие результаты [3].

Подтверждено значение не только факта олигурии, но и ее продолжительности в качестве важной детерминанты летальных исходов (Odd Ratio 6,55) [16]. Показано, что не только суточный, но и общий баланс жидкости за период ПЗПТ ассоциированы с 4-недельной летальностью (Odd Ratio 2,33 и 1,79; соответственно). Роль объёмной перегрузки в патогенезе и прогнозе ОПП трудно переоценить; наши результаты подчёркивают ее важность для краткосрочных исходов. Это свидетельствует о необходимости продолжительного контроля баланса жидкости на протяжении всей ПЗПТ для уменьшения негативной роли длительных перерывов для замены контура или других причин ее

прерывания у нестабильных кардиохирургических пациентов.

В современной литературе оптимизации площади мембран для ЗПТ уделяется недостаточно внимания, в последние годы фокус исследований находится на разработке новых материалов, включая комбинированные [9, 27]. Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела впервые идентифицировано как значимая детерминанта, модифицирующая летальность у кардиохирургических пациентов с ОПП. Данный факт может объясняться концепцией «белкового торта» и большей адсорбцией субстратов воспаления/повреждения на мембране большей площади. С другой стороны, подобные мембраны чаще использовались у пациентов с большой массой тела, поэтому «парадокс ожирения» также мог являться причиной снижения летальности. Следует отметить, что при подсчёте предложенного индекса площадь мембраны изменялась дискретно, в отличие от площади тела, что существенно уменьшало его вариабельность и ROC-характеристики.

Масса внутренних органов, релевантная конституции и массе тела, оказывала умеренное модифицирующее влияние на 28-дневный прогноз при ОПП (Odd Ratio 0,45). Большой объём паренхимы внутренних органов может способствовать выживаемости у пациентов с ОПП, снижая относительную функциональную нагрузку на орган и распределяя повреждение/воспаление. Тем не менее, требуются дополнительные исследования для подтверждения данного предположения.

Доза эффлюэнта ПЗПТ, ранее представлявшаяся важным предиктором, влияющим на прогноз у пациентов с ОПП, не была ассоциирована с 4-недельной летальностью в исследуемой когорте пациентов. Это коррелирует с результатами исследования IVOIRE (hIgh VOlume in Intensive Care) об отсутствии влияния высокообъёмной ГФ на 28-дневную летальность [10].

В результате ROC-анализа показано, что максимальное значение лактата при ПЗПТ обладает хорошей объясняющей способностью (AUC 0,79) и оптимальным соотношением чувствительности и специфичности 0,9/0,71 в прогнозировании 28-дневной летальности. Вместе с тем, следует учитывать частичную элиминацию лактата из крови при ПЗПТ, вероятно, пропорциональную объёму эффлюэнта. Данное обстоятельство может маскировать выраженность тканевой ишемии и откладывать принятие решения о проведении вспомогательных методов поддержки кровообращения. Поэтому, при нарастающей гиперлактатемии, важно оценивать необходимость проведения данных методов, выходя за рамки проблемы ОПП.

Как указано выше, показатели баланса жидкости при ОПП после кардиохирургических вмешательств тесно ассоциированы с краткосрочным прогнозом,

являясь пригодными предикторами 4-недельной летальности. Сходные ROC-характеристики показали такие детерминанты, как суточный баланс жидкости (AUC 0,784) и общий баланс жидкости тела (дельта) (AUC 0,786). Чувствительность и специфичность данных предикторов при cutoff point свыше -1,44 литров и -4,45 литров/сутки являлись оптимальными (0,98/0,87 и 0,95/0,81 соответственно). Потребность в негативном балансе жидкости может быть ассоциирована как продолжительностью олигоанурии при ОПП, так и с исходной гипергидратацией/отёчным синдромом на фоне дооперационной сердечной недостаточности. Однако достоверная оценка влияния отрицательного гидробаланса на краткосрочный прогноз представляется более сложной задачей, поскольку остаётся неясным как послеоперационное изменение центральной гемодинамики связано с адаптацией почек к ней в течение времени.

Продолжительность применения адреномиметиков обладала аналогичной объясняющей способностью (AUC 0,784), характеризуясь высокими значениями чувствительности и специфичности (0,9/0,71). Это также подчёркивает роль проявлений сердечной недостаточности в формировании краткосрочного прогноза у кардиохирургических пациентов с ОПП.

Приведенные выше результаты свидетельствуют, что при проведении ПЗПГ с адекватным протезированием остро нарушенной функции почек, краткосрочный (28-дневный) прогноз у взрослых кардиохирургических пациентов с ОПП ассоциирован больше с внепочечными детерминантами, чем с ренальными. Выраженность полиорганной недостаточности во многом определяет исход лечения данной категории больных ОРИТ. Компенсация функции других жизненно важных органов, находящихся в критическом состоянии, определяет краткосрочный прогноз у пациентов с ОПП. Комплексный многопрофильный подход в лечении больных с ОПП является полезным и необходимым, своевременная и слаженная работа команды специалистов способна улучшить прогноз у данной категории кардиохирургических пациентов.

### Выводы

1. Значимыми детерминантами 28-дневной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП установлены проведение ЭКМО (Odd Ratio 7,24) и ВАБК (Odd Ratio 3,75), что свидетельствует о существенной роли внепочечных (кардиальных) причин, определяющих краткосрочный прогноз.
2. Продолжительность олигурии является значимой ренальной детерминантой 4-недельной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП (Odd Ratio 6,55).

3. Отношение площади поверхности мембраны гемофильтра к площади тела впервые идентифицировано как значимая детерминанта, модифицирующая летальность у кардиохирургических пациентов с ОПП (Odd Ratio 1,41).
4. Максимальный уровень лактата при ПЗПГ обладает хорошей объясняющей способностью (AUC 0,79) и оптимальным соотношением чувствительности и специфичности 0,9/0,71 в прогнозировании 28-дневной летальности.
5. Суточный баланс жидкости и общий баланс жидкости тела (дельта) при ПЗПГ верифицированы как пригодные детерминанты в прогнозировании 4-недельной летальности (AUC 0,784 и AUC 0,786; соответственно). Чувствительность и специфичность данных предикторов при cutoff point свыше -1,44 литров и -4,45 литров/сутки являлась оптимальной (0,98/0,87 0,95/0,81 соответственно).
6. Продолжительность применения симпатомиметиков может использоваться в прогнозировании 28-дневной летальности у пациентов с ОПП (AUC 0,784) с высоким соотношением чувствительности и специфичности (0,9/0,71).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. К вопросу об эпидемиологии острого почечного повреждения в Российской Федерации: анализ данных регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества за 2008-2012 гг. *Нефрология и диализ*. 2014. 16(4): 453-64. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Epidemiology of acute kidney injury in Russian Federation: analysis of the Russian registry of renal replacement therapy, 2008-2012. *Nephrol. Dialys.* 2014. 16(4): 453-64. Transl. from Russian).
2. Колесников С.В., Борисов А.С. Нелинейный метод прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов. *Нефрология*. 2013. Т.17. № 4. С. 77-82. (Kolesnikov S.V., Borisov A.S. Nonlinear method for predicting adverse renal outcomes in elderly cardiac surgery patients. *Nephrologia*. 2013. 17(4): 69-73. Transl. from Russian).
3. Паромов К.В., Ленкин А.И., Кузьков В.В., и др. Целенаправленная оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде: возможности и перспективы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. №3. С. 59-66. (Paromov K.V., Lenkin A.I., Kuzkov V.V., et al. Goal-oriented optimization of hemodynamics during perioperative period: opportunities and future perspectives. *Circulation Pathology and Kardiokirurgiya*. 2014. (3): 59-66. Transl. from Russian).
4. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. 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 Crit. Care. 2004. 8(4): 204–212.

5. Billings F, Pretorius M, Schilderrou J, et al. Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. J. Am. Soc. Nephrol. 2012. 23(7): 1221–8.

6. Chao C, Wu V, Tsai H, et al. Impact of body mass on outcomes of geriatric postoperative acute kidney injury patients. Shock. 2014. 41(5): 400–5.

7. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. Ann. Thorac. Surg. 2014. 97(2): 610–6.

8. Fortrie G, Stads S, Aarnoudse A, et al. Long-term sequelae of severe acute kidney injury in the critically ill patient without comorbidity: a retrospective cohort study. PLoS One. 2015. 10 (3): e0121482.doi:10.1371.

9. Honore P, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS—a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. ASAIO J. 2013. 59(2): 99–106.

10. Joannes-Boyau O, Honore P, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2013. 39(9): 1535–1546.

11. Keshaviah P. The solute removal index a unified basis for comparing disparate therapies (Editorial). Perit. Dial. Int. 1995. 15: 101–4.

12. Koning M, Roest A, Vernloet M, et al. Determinants of outcome in non-septic critically ill patients with acute kidney injury on continuous venovenous hemofiltration. Nephron Extra. 2011. 1(1): 91–100.

13. Laukkanen A, Emaus L, Pettilä V, et al. Five-year cost-utility analysis of acute renal replacement therapy: a societal perspective. Intensive Care Med. 2013. 39: 406–13.

14. Lee J, Cho J, Chung B, et al. Classical indications are useful for initiating continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Tohoku J. Exp. Med. 2014. 233 (4): 233–41.

15. Mosteller R. Simplified calculation of body surface area. N. Engl. J. Med. 1987. 317: 1098.

16. Ostermann M, Chang R. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. Crit. Care. 2009. 13(6): R175.

17. Pickering J, James M, Palmer S. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. Am. J. Kidney Dis. 2015. 65(2): 283–93.

18. Pistolesi V, Di Napoli A, Fiaccadori E, et al. Severe acute kidney injury following cardiac surgery: short-term outcomes in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). J. Nephrol. 2015. doi 10.1007/s40620-015-0213-1.

19. Poukkanen M, Vaara S, Reinikainen M, et al. Predicting one-year mortality of critically ill patients with early acute kidney injury: data from the prospective multicenter FINNAKI study. Critical Care. 2015. 19(125).doi. 10.1186/s13054-015-0848-2.

20. Ronco C, Cruz D. Hemodialysis: From Basic Research to Clinical Trials. Contribution to nephrology. 2008. 161. P. 111.

21. Schilder L, Nurmohamed S, Bosch F, et al. CASH study group. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients

with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. Crit. Care. 2014. 18(4): 472.

22. Shin M, Rhee H, Kim I, et al. RIFLE classification in geriatric patients with acute kidney injury in the intensive care unit. Clin. Exp. Nephrol. 2015. doi: 10.1007/s10157-015-1165-4.

23. Silversides J, Pinto R, Kuint R, et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. Crit. Care. 2014. 18(6): 624.

24. Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. Crit. Care Clin. 2015. 31(4): 751–62.

25. Sleeman P, Patel N, Lin H, et al. High fat feeding promotes obesity and renal inflammation and protects against post cardiopulmonary bypass acute kidney injury in swine. Crit. Care. 2013. 17(5): R262.

26. Souza S, Matos R, Barros L, et al. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. J. Bras. Nefrol. 2014. 36(4): 469–75.

27. Tjink M, Koeman J, Wester M, et al. Mixed Matrix Membranes: A New Asset for Blood Purification Therapies. Blood Purif. 2014. 37: 1–3.

28. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. Crit. Care. Med. 2005. 33: 1961–7.

29. Ulusoy S, Ari D, Ozkan G, Cansız M, et al. The Frequency and Outcome of Acute Kidney Injury in a Tertiary Hospital: Which Factors Affect Mortality? Artif. Organs. 2015. 39(7): 597–606.

30. Wang X, Jiang L, Wen Y, et al. Risk factors for mortality in patients with septic acute kidney injury in intensive care units in Beijing, China: a multicenter prospective observational study. Biomed. Res. Int. 2014. 172620. doi: 10.1155/2014/172620.

31. Zhao H, Pan X, Gong Z, et al. Risk factors for acute kidney injury in overweight patients with acute type A aortic dissection: a retrospective study. J. Thorac. Dis. 2015. 7(8): 1385–90.

Дата получения статьи: 10.03.2016

Дата принятия к печати: 14.07.2016