

А.А. Малов, Т.В. Мухоедова

## Прогноз летальных исходов при диализ-зависимом остром почечном повреждении после кардиохирургических вмешательств

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, crsc@ngicp.ru

УДК 616  
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию  
5 июня 2012 г.

© А.А. Малов,  
Т.В. Мухоедова, 2012

Выбор модальности заместительной почечной терапии (ЗПТ) при остром почечном повреждении (ОПП) является предметом дискуссий с момента появления этой методики в интенсивной терапии. Эти дискуссии имеют практическую медицинскую и экономическую основу. В кардиохирургии этот выбор основан на общих шкалах, которые в той или иной степени используют неактуальные для этой категории пациентов параметры. Был проведен анализ достоверных факторов риска и шкал оценки тяжести состояния при диализ-зависимом ОПП у 300 пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. С использованием полученных данных, разработана модель прогноза летального исхода для данной категории пациентов. На основе разработанной модели определена балльная оценка, позволяющая осуществлять безопасный выбор интермиттирующей ЗПТ после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Ключевые слова: острое почечное повреждение; заместительная почечная терапия; прогноз; кардиохирургия; оценка тяжести.

В различных областях современной медицины применяется множество шкал оценки тяжести состояния и прогноза. Выбор модальности заместительной почечной терапии (ЗПТ) для пациентов ОРИТ связан с такой оценкой. Однако шкал оценивающих состояние пациентов получающих диализно-фильтрационную терапию после кардиохирургических вмешательств разработано не было. Для оценки факторов риска и прогноза используются как специфические, так и неспецифические шкалы в той или иной мере основанные на неактуальных для кардиохирургических пациентов показателях. В связи с вышеизложенным была поставлена цель изучить достоверные факторы риска и разработать прогностическую модель летального исхода при диализ-зависимом остром почечном повреждении после кардиохирургических вмешательств

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были обработаны данные по 300 пациентам, в возрасте от 20 до 79 лет, оперированных в условиях искусственного кровообращения в ФГУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития РФ с сентября 2003 г. по апрель 2010 г. Все пациенты получали

заместительную почечную терапию (ЗПТ) по поводу острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде. Из исследования были исключены пациенты получавшие регулярный диализ, дооперационную диализную подготовку и получавшие ЗПТ только по внепочечным показаниям. Тяжесть ОПП определялась по международной классификации RIFLE. преобладала наиболее тяжелая стадия Failure – 61,4%. У 23,5% пациентов имелась олигурическая форма ОПП. Инотропную поддержку получали 63,3% пациентов, ИВЛ – 50%. Модальность использованных методик распределилась таким образом, что 58,7% пациентов получали постоянную заместительную почечную терапию и 41,3% интермиттирующую. Был проведен анализ различных предполагаемых факторов риска летального исхода у пациентов с диализ-зависимым ОПП с целью выявления прогностически наиболее значимых из них. Достоверные факторы использовались для разработки модели прогноза летального исхода при диализ-зависимой ОПП после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.

Для выявления достоверности различий по анализируемым признакам применялись

критерии  $\chi^2$  и Манна – Уитни. Для разработки статистической модели использовался логистический регрессионный анализ по многофакторной модели с пошаговым включением переменных. Полученная модель проверялась на состоятельность на экзаменационной группе. Результаты для количественных признаков представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиля, для качественных как абсолютное количество и процент от общего числа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выбраны следующие факторы риска: олигурия, азотемия (креатинин плазмы крови), время ИК, число симпатомиметиков, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), тромбозения, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, мозговая кома с оценкой по Glasgow менее 9 баллов, сепсис, периоперационный инфаркт миокарда, индекс оксигенации ( $PO_2/FiO_2$ ) и дооперационный уровень креатинина. Также рассматривались возраст и половая принадлежность. Все исследуемые показатели оценивались на момент инициации заместительной почечной терапии кроме скорости клубочковой фильтрации. Признак «олигурия» считался положительным, если имелось снижение темпа мочеотделения ниже 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов, что соответствовало стадии Risk по классификации RIFLE [2]. Диагноз «сепсис» ставился на основании критериев согласительной конференцией SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001 г. [3] при наличии подтвержденного очага инфекции и признаков SIRS. В табл. 1 приведены сводные данные по данным факторам у выживших и умерших пациентов.

В результате анализа не было найдено достоверных различий в уровне летальности в зависимости от пола и возраста. Это соответствует литературным данным касающихся диализ-зависимого ОПП в кардиохирургии [4]. Однако возраст фигурирует в качестве фактора риска во всех общих шкалах прогноза летальности. Что касается половых различий, то они являются независимым фактором риска в органоспецифических шкалах прогноза летальности при ОПП (Liano, Mehta, PICARD и др.). Не найдено связи летальности с дооперационным уровнем креатинина, хотя он является достоверным фактором риска развития ОПП в послеоперационном периоде [1]. Также не было достоверной связи между летальностью и уровнем креатинина на момент начала ЗПТ. Не влияли на уровень летальности уровень альбумина, наличие церебральной комы и сепсиса. Сепсис играет большую роль в развитии послеоперационных осложнений, но на момент начала ЗПТ его частота была невысокой.

Была проведена оценка способности различных шкал оценки тяжести пациентов прогнозировать летальный исход при диализ-зависимом ОПП после кардиохирургических вмешательств. Для этого были выбраны шкалы оценивающие пациентов на основе имеющихся клинико-лабораторных данных без дополнительного обследо-

вания. Из общих шкал оценивалась – APACHE II, из шкал органной дисфункции – SOFA, MODS и OSF и из органоспецифических – шкала Liano, как наиболее часто оцениваемая в сторонних исследованиях. Была произведена оценка дискриминационной способности этих шкал методом ROC-анализа (характеристических кривых) и оценка калибрации шкал по критерию Хосмера – Лемешоу. Полученные результаты (табл. 2) продемонстрировали, что величина площади под кривой (AUROC) для четырех из пяти шкал находится в близком диапазоне от 0,821 (APACHE II) до 0,855 (SOFA), что является очень хорошим показателем. Для шкалы OSF величина AUROC составила 0,721. По всем пяти шкалам были получены удовлетворительные цифры критерия Хосмера – Лемешоу (табл. 3). Все прогностические модели продемонстрировали результаты, близкие к наблюдаемым значениям летальности. Анализ показал, что из всех пяти исследуемых шкал наиболее состоятельны SOFA и Liano. Важно, что показавшая лучший результат SOFA, оценивает актуальные для исследуемых пациентов органные дисфункции. Liano использует в качестве факторов риска возраст и пол пациентов, недостоверные для исследуемой группы и в прогностическом отношении уступает SOFA.

На основе достоверных факторов риска летального исхода при диализ-зависимом ОПП после кардиохирургических вмешательств была разработана собственная прогностическая модель. В первом варианте модели использовались только факторы риска, во втором она была дополнена оценкой по шкале SOFA в качестве одной из переменных регрессионного уравнения. Использовался регрессионный анализ по многофакторной модели с пошаговым включением переменных. В результате в первом варианте кома и число тромбоцитов были исключены из уравнения как недостоверные признаки. Это явилось следствием того, при увеличении числа переменных в уравнении происходит взаимное ослабление объясняющей способности переменных и они теряют достоверность. Остальные семь факторов риска были использованы в формуле 1 для оценки тяжести с использованием полученных коэффициентов регрессии.

$$Y = \text{число симпатомиметиков} \times 0,377 + \text{ИВЛ} \times 1,187 + \text{Олигурия} \times 0,892 + \text{Билирубин} \times 0,014 + \text{ИМ} \times 2,241 + \text{ИК} \times 0,005 - pO_2/FiO_2 \times 0,005 - 2,054.$$

Где для количественных переменных коэффициент умножается на каждую единицу измерения, а для порядковых на каждое число. Во втором варианте модели при включении в уравнение оценки по SOFA из уравнения регрессии были исключены четыре фактора риска. Для оставшихся пяти переменных с использованием полученных коэффициентов регрессии была составлена формула 2:

$$Y = \text{SOFA} \times 0,373 + \text{ИВЛ} \times 0,896 + \text{Олигурия} \times 0,782 + \text{ИМ} \times 2,052 + \text{ИК} \times 0,004$$

**Таблица 1**  
Факторы риска летального исхода при диализ-зависимой ОПП

Фактор риска	Выжившие (n = 176)	Умершие (n = 124)	p
Возраст	59 (51; 66)	59 (51; 66)	0,8188
Пол			
женщины (n = 130)	81 (46%)	49 (39,5%)	0,3165
мужчины (n = 170)	95 (54%)	75 (60,5%)	
Продолжительность ИК мин	154,5 (108; 203,5)	208,5(157,5; 265)	< 0,0001
Креатинин, мкмоль/л	241 (184,5; 300,25)	234 (195,15; 329,4)	0,5377
Креатинин до операции, мкмоль/л	107 (91; 130)	107 (89; 123,5)	0,6343
Билирубин мкмоль/л	16,6 (9,7; 30,9)	28,65 (15,35; 53,85)	< 0,0001
Число тромбоцитов ×10 <sup>9</sup> /л	145,5 (103; 210)	107 (73,25; 153)	< 0,0001
Число симпатомиметических препаратов	0 (0; 2)	2 (1; 3)	< 0,0001
Альбумин г/л	33 (30; 37)	32 (27,075; 36,625)	0,1499
Кома (Glasgow <9)	28 (15,9%)	21 (16,9%)	0,9376
ИВЛ	30 (17%)	94 (75,8%)	< 0,0001
Периоперационный ОИМ	5 (2,84%)	31(25%)	< 0,0001
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> мм рт. ст.	300 (232; 385)	220 (171,75; 277,50)	< 0,0001
Сепсис	20 (11,4%)	16 (12,9%)	0,955
Олигурия	21 (11,9%)	58 (46,8%)	< 0,0001

**Таблица 2**  
Полученные результаты

Показатель	APACHE-II	MODS	OSF	SOFA	Liano
Площадь под ROC-кривой	0,821	0,833	0,721	0,855	0,843
Стандартная ошибка	0,0239	0,0230	0,0298	0,0212	0,0225
95% доверительный интервал	0,773–0,863	0,785–0,873	0,667–0,771	0,810–0,893	0,797–0,882
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

**Таблица 3**  
Критерий Хосмера-Лемешоу для шкал оценки тяжести

Шкала	χ <sup>2</sup>	Ст. свободы	p
APACHE2	10,381	8	0,239
SOFA	9,576	8	0,296
MODS	6,359	8	0,607
OSF	2,042	3	0,564
Liano	10,314	8	0,244

**Таблица 4**  
Парное сравнение площадей ROC-кривых различных шкал

	APACHE II	MODS	SOFA	Liano	Модель 1	Модель 2
Модель 1	0,041 p = 0,109	0,031 p = 0,231	0,009 p = 0,686	0,019 p = 0,382	–	0,027 p = 0,05
Модель 2	0,067 p = 0,003	0,058 p = 0,003	0,036 p = 0,012	0,046 p = 0,022	0,027 p = 0,05	–

После оценки всех пациентов с помощью полученных формул были построены ROC-кривые зависимости летальности от оценки по обеим моделям. Для модели 1 площадь под ROC-кривой составила 0,861, а для модели 2 – 0,888. Было выполнено сравнение дискриминационной способности разработанных моделей с оцененными ранее шкалами (табл. 4). В результате модель 1 не продемонстрировала достоверного преимущества ни в одном случае. Напротив, модель 2 продемонстрировала достоверность различий со всеми шкалами и моделью 1.

Модель 2 была признана состоятельной в прогнозе летальности у больных с диализ-зависимым ОПП после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Данная модель была выбрана нами для разработки критерия выбора модальности ЗПТ у изучаемой категории пациентов. Модель 2 была названа нами модифицированная SOFA («модSOFA»). Данная модель оценивает тяжесть состояния по балльной оценке, которая рассчитывается по формуле 2 и теоретически может принимать численное значение от 0 до 13 с шагом в 0,001. При постановке значения Y из формулы 2 и конс-

танты из регрессионного уравнения в формулу 3 выводится вероятность летального исхода для пациента:

$$p = \frac{\exp(y\text{-константа})}{1 + \exp(y\text{-константа})}$$

После введения формулы в электронные таблицы Microsoft Excel для проведения расчета вероятности летального исхода достаточно ввести исходные параметры независимых предикторов в ячейки.

Для проверки состоятельности разработанной модели модифицированной SOFA была сформирована экзаменационная выборка из пациентов получавших ЗГПТ после кардиохирургических вмешательств в клинике ННИИПК с сентября 2011 г. по апрель 2012 г. в количестве 60 человек. Критерии включения и исключения были те же что и для основной группы. После чего была проведена оценка дискриминационной и калибрационной способности тестируемых и разработанной шкалы («модSOFA»). В результате анализа «модSOFA» показала лучший результат с величиной AUROC – 0,892. Для шкал SOFA, Liano, MODS и APACHE II эта величина составила 0,871, 0,876, 0,829 и 0,807 соответственно. Калибровки модели и находится в пределах удовлетворительных значений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование дает основание утверждать, что разработанная прогностическая модель «модSOFA» демонстрирует максимальную состоятельность в оценке прогноза летального исхода при диализ-зависимом ОПП у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Шкалы APACHE II, Liano, SOFA и MODS имеющие различные задачи, но демонстрирующие удовлетворительные возможности прогноза летального исхода у данной категории пациентов уступают прогностической модели «модSOFA».

Прогностические возможности разработанной шкалы были использованы для разработки критериев выбора метода заместительной почечной терапии. Как известно, интермиттирующую ЗГПТ в кардиохирургии проводятся более стабильной категории больным, но критерии, определяющие уровень стабильности для выбора методик, четко не определены и широко дискутируются в литературе. Для формирования критерия отбора из общей (обучающей) группы были выделены пациенты в количестве 124 человек, получавшие интермиттирующие методики ЗГПТ.

Для группы была построена ROC-кривая зависимости летальности от оценки по «модSOFA». Величиной являющейся оптимальной для управления вероятностью пра-

вильного распознавания положительных и отрицательных примеров в ROC анализе является точка (порог) отсекающей кривой (cut-off point) дающая в сумме максимальные величины чувствительности и специфичности. В нашем наблюдении для «модSOFA» точка отсекающей составила 3,2 балла, что приблизительно соответствовало вероятности летального исхода определенного данной шкалой 11,3%, а чувствительности в распознавании летального исхода 89,5%. Данную величину можно рекомендовать как пороговую для выбора интермиттирующих методов ЗГПТ. В нашем наблюдении из 124 получавших ИЗГПТ летальный исход наблюдался у 19 пациентов. Балльная оценка по шкале «модSOFA» ниже 3,2 была только у двух из них. Причинами летальных исходов в обоих случаях были осложнения, развившиеся значительно позже начала ЗГПТ – септический шок и хирургическое кровотечение. Следовательно, величину 3,2 балла можно рекомендовать как безопасную для выбора интермиттирующей терапии. Если снизить чувствительность и в качестве пороговой точки выбрать 4 балла, что приблизительно соответствует вероятности летального исхода 22,8%, то чувствительности в распознавании летального исхода снизится до 63,2%. В нашем наблюдении оценка тяжести ниже 4 баллов была у 7 из 19 умерших пациентов. Причиной летального исхода у всех были осложнения, развившиеся значительно позже начала заместительной почечной терапии. На момент инициации ЗГПТ состояние всех было стабильным и толерантными к проводимой терапии. Причинами смерти, кроме упомянутых выше, были следующие развившиеся в более позднем периоде осложнения. Приведенные данные демонстрируют определенный «запас прочности» для выбранной пороговой балльной оценки в 3,2 балла.

Приводимые цифры носят рекомендательный характер, поскольку любая прогностическая шкала дает оценку с той или иной долей вероятности. Окончательное принятие решения всегда делается на основании имеющихся клинико-лабораторных данных. Однако в возникающих дискуссиях оценка на основе разработанной прогностической модели может быть аргументом помогающим принять это решение.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с диализ-зависимым ОПП после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК необходима рекалибровка известных прогностических моделей летальных исходов или разработка новых шкал.
2. Разработка новой прогностической модели на основе шкалы SOFA путем включения четырех достоверных факторов риска летального исхода: ИВЛ, олигурии, длительности ИК и периоперационного инфаркта миокарда достоверно увеличивает ее дискриминационную и калибрационную способность для пациентов с диализ-зависимым

острым почечным повреждением после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

3. Величина балльной оценки по разработанной модифицированной шкале SOFA 3,2 соответствующая расчетному риску летального исхода 11,3%, является безопасной границей для выбора интермиттирующих методов заместительной почечной терапии при диализ-зависимом ОПП после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. № 16. P. 162–168.
2. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. // Critical. Care. 2004. V. 8. Issue: 4, P. 204–212.
3. Levy M.M., Mitchell P. Fink MD., Marshall J.C. // Crit. Care. Med. 2003, V. 31, № 4. P. 1250–1256.
4. Van Den Noortgate N. // Nephrol Dial Transplant. 2003. № 18 (4). P. 732–736.
5. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. // Crit. Care. Med. 1981. V. 9. P. 591–597.
6. Lemeshow S., Klar J., Teres D. et al. // Crit. Care. Med. 1994. № 22. P. 1351–1358.
7. Moreno R., Jordan B., Metnitz P. The changing prognostic determinants in the critically ill patient // Yearbook Intensive Care Emergency Medicine. 2007. P. 899–907.
8. Le Gall J.R., Klar J. et al. // JAMA 1996. № 276. P. 802–810.
9. Timsit J.F., Fosse J.P., Troche G. et al. // Crit. Care. Med. 2002. № 30. P. 2003–2013.
10. Rello J., Lipman J., Lisboa T. Sepsis Management: PIRO and MODS, Springer; 2012
11. Vincent J.L. The Critically Ill Patient: Severity Scores // Critical Care Nephrology. 2009. P. 55–65.

**Малов Андрей Александрович** – врач отделения гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации ФГУ «НИИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Мухоедова Тамара Валерьяновна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации ФГУ «НИИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).