

© С.В. Колесников, А.С. Борисов, 2015
УДК [616.12-089-06:616.61-001]:61.001.57

С.В. Колесников¹, А.С. Борисов¹

ПОЛНАЯ МОДЕЛЬ STEWART-FIGGE-FENCL В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОДЛЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

¹Отделение гемодиализа и экстракорпоральной детоксикации Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, Россия

S.V. Kolesnikov¹, A.S. Borisov¹

COMPLETE MODEL STEWART-FIGGE-FENCL IN OUTCOMES PREDICTING IN CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY TREATED BY CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

¹Department of hemodialysis and extracorporeal detoxification Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить информативность параметров полной модели Stewart-Figge-Fencl для стратификации риска неблагоприятных ренальных исходов у взрослых кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек (ОПП), получающих продленную заместительную почечную терапию (ЗПТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное когортное исследование проведено у 161 кардиохирургического больного от 21 до 80 лет с диализ-зависимым ОПП, получавших продленную ЗПТ. Исследованы параметры полной модели Stewart-Figge-Fencl, включая анионный интервал (Anion Gap), кажущуюся и эффективную разницу сильных ионов (Strong Ion Difference, «apparent», «effective») и интервал сильных ионов (Strong Ion Gap). Роль неизмеряемых ионов, как возможные предикторы госпитальной летальности и потребности в интермиттирующей ЗПТ после завершения продленной методики, оценивали с помощью ROC-анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что для взрослых кардиохирургических больных с ОПП характерно развитие скрытого метаболического ацидоза с увеличением анионного интервала, с последующим снижением неизмеряемых ионов на фоне продленной ЗПТ в течение 2 сут. Обнаружены определенные паттерны в динамике неизмеряемых ионов, характерные для выживших и умерших больных с ОПП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Адекватная и своевременная коррекция неизмеряемых ионов у пациентов с ОПП способна улучшить не только кратковременный, но и долговременный прогноз в виде снижения потребности в интермиттирующей после продленной ЗПТ.

Ключевые слова: острое повреждение почек, неизмеряемые ионы, прогноз, кардиохирургия, модель Stewart-Figge-Fencl, продленная заместительная почечная терапия.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the full model Stewart-Figge-Fencl parameters information value in adult cardiac patients with acute kidney injury (AKI) receiving continuous renal replacement therapy (RRT) and their suitability for stratification of adverse renal outcomes risk. **PATIENTS AND METHODS:** A retrospective cohort study was performed in 161 cardiac surgery patients from 21 to 80 years with dialysis-dependent AKI treated with continuous RRT. The parameters of a full model Stewart-Figge-Fencl including anion gap (Anion Gap), apparent and effective strong ion difference (Strong Ion Difference, «apparent», «effective») and strong ion gap (SIG) were analyzed. Using ROC- analysis, unmeasured ions were investigated as potential significant predictor's of in-hospital mortality and requirement for intermittent RRT after the continuous method termination. **RESULTS.** It was found that adult cardiac surgery patients with AKI characterized by the development of latent metabolic acidosis with increased anion gap, with a consequent reduction unmeasured ions for 2 days on background CRRT. Specific patterns in the dynamics of unmeasured ions common to survivors and dead patients with AKI were detected. **CONCLUSION:** The appropriate and timely correction of unmeasured ions in patients with AKI, not only can improve a short-term but also long-term prognosis through reducing the need for intermittent renal replacement therapy after continuous RRT.

Key words: acute kidney injury, unmeasured ions, prognosis, cardiac surgery, model Stewart-Figge-Fencl, continuous renal replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) после кардиохирургических вмешательств является в 5–7,5%

случаев причиной неотложных госпитализаций и в 20% случаев – основной причиной наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии [1]. Для ОПП характерно развитие метаболического ацидоза с увеличением анионного интервала, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и ги-

Колесников С.В. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина. E-mail: alex_bor2000@mail.ru

перхлоремии. Одним из ключевых факторов, способствующих нормализации кислотно-основного состояния (КОС) и концентрации электролитов, является заместительная почечная терапия (ЗПТ). Однако в ряде случаев она провоцирует развитие гипофосфатемии и метаболического алкалоза [2–4]. Продленная ЗПТ представляет собой основной метод лечения пациентов с ОПП, сопровождающимся нестабильной гемодинамикой, включая потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Нарушения КОС у пациентов с ОПП могут быть не идентифицированы с помощью рутинного измерения избытка оснований (Base Excess, BE). Смешанные расстройства КОС характеризуются разнонаправленными сдвигами, что затрудняет клиническую интерпретацию и прогнозирование исхода лечения. При ОПП латентный ацидоз с нормальным значением pH плазмы и парциального давления CO_2 часто сопровождается увеличением концентрации неизмеряемых анионов. Последние, по современным представлениям, могут быть как потенциальными субстратами интоксикации, так и маркерами повреждения у пациентов с ОПП [5]. Повышенный уровень неизмеряемых анионов является неблагоприятным прогностическим фактором при многих заболеваниях. Предположительно их источником может служить нарушение проницаемости клеточных мембран. Увеличение содержания в крови неизмеряемых анионов вызывает развитие метаболического ацидоза, что увеличивает риск летального исхода [6]. Упрощенные уравнения Stewart-Figge-Fencel могут быть предпочтительны при выявлении сложных кислотно-основных нарушений, остающихся незамеченными при традиционной интерпретации газового и электролитного состава крови [7–9]. Для косвенной оценки неизмеряемых анионов можно использовать анионный интервал (Anion Gap, AG) и интервал сильных ионов (Strong Ion Gap, SIG). Контроль анионного интервала позволяет обнаруживать неизмеряемые анионы с достаточной точностью. Это может способствовать выявлению до 1/3 случаев ацидоза, неидентифицируемого по результатам традиционных показателей КОС. У пациентов в критическом состоянии за нормальными показателями КОС часто скрываются смешанные метаболические нарушения, характеризующиеся ацидифицирующим эффектом (вызванной гиперхлоремией), низкой кажущейся разницей сильных ионов (Strong Ion Difference, SIDA, «apparent») и увеличенным анионным интервалом (SIG), связанным с подщелачивающим эффектом гипоальбуминемии [10]. Определение разницы между ка-

жущимся (SIDa, «apparent») и эффективным (SDe, «effective») соотношением сильных ионов в виде вышеупомянутого увеличенного ионного интервала (SIG) может обеспечить комплексный метод оценки как КОС, так и неизмеряемых ионов у больных с ОПП. Вместе с тем, при некоторых критических состояниях прогностическая ценность отдельных показателей уравнения Stewart-Figge-Fencel может быть слабой, с невысокой объясняющей способностью [11]. Так, установлено, что у пациентов с кардиогенным шоком показатель увеличенного ионного интервала является недостаточно информативным, поэтому его определение может привести к ошибочным результатам при интерпретации КОС [12]. По имеющимся литературным данным, перечисленные выше показатели могут использоваться как предикторы продолжительности ИВЛ, госпитализации, летальности у отдельных категорий пациентов, находящихся в критическом состоянии [13].

ОПП после кардиохирургических вмешательств у взрослых имеет ряд особенностей, связанных с частым использованием контрастных препаратов, пожилым возрастом, коморбидностью (включая ХБП), факторами операционно-перфузионного стресса, послеоперационными осложнениями и фоновой полиорганной дисфункцией [14–16]. Риск неблагоприятного ренального исхода ОПП (трансформация в ХБП и диализ-зависимость) может полностью нивелировать положительный эффект кардиохирургического вмешательства. В недавних исследованиях показано, что у данной категории пациентов определение только избытка оснований (BE) является нерелевантным для оценки избытка неизмеряемых ионов [17]. Ранее в другой возрастной группе с ОПП, получавшей перитонеальный диализ, продемонстрированы значимые различия в SIDA сильных ионов в сравнении с пациентами, не получавшими ЗПТ [18]. Изолированное применение отдельных компонентов модели Stewart-Figge-Fencel может быть неприменимо для стратификации риска ряда критических состояний [19]. Поэтому определение полной модели данного уравнения может быть предпочтительным и обоснованным для изучения ее пригодности в прогнозировании исходов ОПП в сравнении с другими периоперационными факторами. Количественная оценка параметров полной модели Stewart-Figge-Fencel у взрослых кардиохирургических пациентов с ОПП, получающих продленную ЗПТ, ранее не проводилась.

Цель исследования: оценить информативность параметров полной модели Stewart-Figge-Fencel для стратификации риска неблагоприятных ренальных исходов у взрослых кардиохирургических паци-

ентов с острым повреждением почек (ОПП), получающих продленную заместительную почечную терапию (ЗПТ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование проведено у 161 пациента 20–81 года, получавших хирургическое лечение в НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2010–2012 годах. Средний возраст составил $61,3 \pm 11,64$ года. Среди больных 49,7% составили мужчины ($n=80$) и 50,3% женщины ($n=81$). Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения (ИК);
- 3) развитие ОПП после операции с необходимостью проведения продленной ЗПТ.

Критериями исключения были:

- 1) смена вида операции на работающем сердце (без ИК);
- 2) летальный исход в течение 24 ч после начала продленной ЗПТ;
- 3) консервативная терапия ОПП без ЗПТ.

Протоколы кардиохирургических вмешательств, анестезиологического пособия, ИК и продленной ЗПТ соответствовали принятым стандартам. Регистрировали лабораторные, клинические показатели на момент начала, через 2 и 6 сут продленной ЗПТ. В случае завершения продленной ЗПТ ранее 6 сут учитывались актуальные данные на день окончания экстракорпоральной детоксикации. Полная модель Stewart-Figge-Fencel рассчитывалась с количественной оценкой скорректированного анионного интервала с учетом уровня альбумина и фосфатов по формуле:

Анионный интервал (скорректированный) = $(K^+ + Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-) + 0,2 \times \text{альбумин (г/л)} + 1,5 \times \text{фосфаты}$

Все значения в данной формуле и последующих формулах приведены в ммоль/л.

Кажущаяся разница сильных ионов (Strong Ion Difference, «apparent») рассчитывалась по формуле: $SIDa = (Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + \text{лактат})$.

Эффективная разница сильных ионов (Strong Ion Difference, «effective») оценивалась следующим образом:

$SIDe = 2,46 \times 10^{-8} / 10^{pH} + \text{альбумин} \times (0,123 \times pH - 0,631) + PO_4^{3-} \times (0,39 \times pH - 0,469)$.

Арифметическая разница между $SIDa$ и $SIDe$ служила значением интервала сильных ионов (Strong Ion Gap, SIG).

Оценка степени тяжести больных проводилась

с помощью шкал APACHE II и SOFA в начале продленной ЗПТ. Верификацию диагноза ОПП проводили согласно классификации RIFLE [20]. Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле MDRD в мл/мин/1,73 м² в соответствии с Национальными рекомендациями [21]. К неблагоприятным исходам (конечным точкам) отнесли диализ-зависимое ОПП (ДОПП), госпитальную летальность и потребность в интермиттирующей ЗПТ (после окончания продленной) до выписки из стационара. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) по соответствующим показаниям проводились 18,6 ($n=30$) и 24,2% ($n=39$) пациентов соответственно. Количество инотропных препаратов составило 3 (медиана), с Vasoactive-inotropic score в течение первых 24 ч 11,3 (1-й и 4-й квартиль, 3,13 и 23,3 соответственно). В 86,95% ($n=147$) осуществлялась ИВЛ после операции продолжительностью в среднем до 5 сут (1-й и 4-й квартиль, 2,5 и 15 дней соответственно). В послеоперационном периоде ОПП в структуре синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) диагностировано у всех пациентов. Класс ОПП «Risk» выявлен у 41 (25,5%), «Injury» – у 52 (32,3%) и «Failure» – у 68 (42,2%) больных соответственно. Все пациенты по показаниям получали продленную ЗПТ. Процедура осуществлялась с применением аппарата «Multifiltrat» (Fresenius Gmbh) и «Prismaflex» (Gambro Medical) с соответствующими гемофильтрами и магистральями. Основным (90,7%) методом продленной ЗПТ являлась гемодиализация ($n=146$), гемодиализ и гемофильтрация применялись у 7,5 ($n=12$) и 1,8% ($n=3$) пациентов соответственно. Антикоагуляция гепарином под контролем АСТ проводилась у 78,3% ($n=126$) пациентов. Региональная цитратная антикоагуляция под контролем кальциевого индекса и показателей КОС использовалась у 21,7% ($n=35$) больных. Доза продленной ЗПТ по эффлюэнту составляла 38,1 мл/кг/мин (1-й и 4-й квартиль – 31,2 и 43,4 мл/кг/мин соответственно). Продолжительность продленной ЗПТ была от 24 до 1165 ч, в среднем $7,15 \pm 3,62$ сут. Медиана общего баланса жидкости при продленной ЗПТ составляла +217 мл/сут (1-й и 4-й квартиль – 520 и 690 мл/сут соответственно). Замещающие и диализные растворы выбирались исходя из показателей кислотно-основного состояния: у 109 (67,7%) пациентов использовался только бикарбонатный буфер, у 33 (20,5%) – применялась комбинация бикарбонатного и лактатного буфера в соотношении 50:50. Осложнения продленной ЗПТ зарегистрированы у

20 (12,4%) пациентов: тромбоцитопения потребления – в 8,1% (n=13) и тромбоз экстракорпорального контура – в 4,3% (n=7). Госпитальная летальность составила 55,9% (n=90); 28-дневная – 47,8% (n=77). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета Microsoft Office 2003, 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±стандартное отклонение. С целью оценки гомогенности дисперсий для полиномиальной регрессии использовался критерий Брауна–Форсайта (Brown-Forsythe homogeneity of variance test). Для анализа повторных измерений у каждого пациента применялся непараметрический метод множественных сравнений – критерий

Фридмана χ^2_r (Friedman ANOVA). Дискриминационная (объясняющая) способность показателей 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

В исследуемой когорте пациентов преобладали лица старше 61 года, после реваскуляризации миокарда и клапанной коррекции (57,7%) с ИК 2 ч 35 мин, оцененные по шкале APACHE II больше 29 баллов с классом степени ОПП «Injury» (32,3%) и «Failure» (42,2%) (см. табл.1). В подгруппе умерших превалировали пациенты старше 64 лет с оценкой по APACHE II более 32 и SOFA более

Таблица 1

Характеристика кардиохирургических пациентов с ОПП, получавших продленную ЗПТ

Показатель	Все пациенты	Выжившие	Умершие	p
Возраст, лет	61,53	59,1	63,4	0,024
Женский пол, %	50,32	43,7	54,4	0,176
Время операции, мин	347	347,9	346	0,94
Время ИК, мин	155	160,1	150,1	0,56
ОПП(RIFLE) n(%):	161(100)	71(100)	90(100)	0,85
«Risk»	41(25,5)	17(23,9)	24(26,6)	0,85
«Injury»	52(32,3)	26(36,6)	26(28,9)	0,85
«Failure»	68(42,2)	28(39,4)	40(44,4)	0,85
APACHE II, балл (±SD)	29,3±6,9	25,3±6,1	32,4±5,9	0,001
SOFA, балл (±SD)	12,3±2,7	11,1±2,5	13,1±2,6	0,001
Исходная СКФ, мл/мин(±SD)	69,7±36,7	82,3±37	72,2±35,2	0,08
ЭКМО, n(%)	30(18,6)	3(4,2)	27(30)	0,001
ВАБК, n(%)	39(24,2)	7(9,85)	32(35,5)	0,001
Категория оперативного вмешательства:				
Реваскуляризация миокарда, n(%)	60(37,3)	15(21,2)	32(35,6)	0,024
Клапанная коррекция, n(%)	53(32,9)	24(33,8)	29(32,2)	0,024
Протезирование аорты, n(%)	25(15,5)	11(15,5)	14(15,5)	0,024
Комбинированные операции, n(%)	35(21,7)	20(28,6)	15(16,6)	0,024
Трансплантация сердца, n(%)	1(0,6)	1(1,4)	0(0)	0,024

Примечание. Гомогенность дисперсий между подгруппами выживших и умерших пациентов оценивалась с помощью критерия Брауна–Форсайта (Brown–Forsythe).

Таблица 2

Динамика показателей модели Stewart-Figge-Fencel у всех кардиохирургических больных с ОПП, получавших продленную ЗПТ

Показатель (мэкв/л), n=161	До начала продленной ЗПТ 1	После 2 сут продленной ЗПТ 2	После 6 сут продленной ЗПТ 3	F (Friedman test)	p
Анионный интервал	23,91 (2)	16,10 (2, 3)	20,07 (2)	29,92	0,0001
Кажущая разница сильных ионов	36,48 (2, 3)	32,96 (1)	32,78(1)	32,78	0,0001
Эффективная разница сильных ионов	13,68	13,86	13,52	1,16	0,31
Интервал сильных ионов	22,64 (2, 3)	19,25 (1)	19,26(1)	13,8	0,0001

Примечание. В табл. 2 и далее использовали ранговый тест Фридмана для повторных измерений переменной с указанием медианы, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (*). В скобках (1, 2, 3) указаны различия между соответствующими этапами.

13 баллов, с более частым применением ВАБК – в 3,6 раза и ЭКМО – в 7,1 раза. Статистически значимые различия по критерию Брауна–Форсайта были зафиксированы также по классам ОПП по классификации RIFLE и категории оперативного вмешательства.

Примечательно, что класс ОПП «Injury» на 26,6% чаще отмечался в подгруппе выживших, чем у умерших пациентов. Обратная зависимость была у больных с классом «Failure» и «Risk», причем все указанные тренды являлись статистически значимыми ($p<0,05$).

Медиана анионного интервала у пациентов с ОПП до начала продленной ЗПТ была значительно выше нормальных показателей (8–16 мэкв/л), со статистически значимым снижением через 2 сут на 7,81 мэкв/л. На 6-е сутки отмечено увеличение данного показателя почти на 4 мэкв/л в сравнении с 2-ми сутками терапии (табл. 2).

Вышеуказанные изменения свидетельствуют о коррекции скрытого метаболического ацидоза

и снижении концентрации неизмеряемых органических ионов у больных с ОПП на 2-е сутки продленной ЗПТ. Примечательно, что на 6-е сутки в общей когорте пациентов отмечена обратная динамика уровня неизмеряемых ионов, без аналогичного тренда интервала сильных анионов (SIG). Это может свидетельствовать либо об увеличении продукции неизмеряемых ионов, либо об их «ускользании» из-под нормализующего воздействия продленной ЗПТ, либо с «истощением» мембран в гемодиализе к 6-м суткам диализ-зависимого ОПП. Анализ параметров модели Stewart-Figge-Fencel в подгруппе умерших больных показал аналогичную общей группе динамику всех исследуемых показателей (табл. 3). Вместе с тем, увеличение анионного интервала к 6-м суткам продленной ЗПТ было более существенным (на 9,01 мэкв/л) в сравнении с предыдущим этапом и превышало медиану данного параметра до начала продленной ЗПТ.

Данные изменения свидетельствовали об

Таблица 3

Динамика показателей модели Stewart-Figge-Fencel у умерших кардиохирургических больных с ОПП, получавших продленную ЗПТ

Показатель (мэкв/л)	До начала ЗПТ(1)	После 48 ч ЗПТ(2)	После 6 сут ЗПТ(3)	F (Friedman test)	Значимость (Mean), $p<0,05$
Умершие (n=90)					
Анионный интервал	23,91(2)	15,87 (1, 3)	24,88 (2)	27,5	$p<0,00001^*$
Кажущая разница сильных ионов	34,71 (2, 3)	31,68 (1)	31,14 (1)	6,34	$p=0,002^*$
Эффективная разница сильных ионов	13,48 (3)	13,12 (3)	12,54 (1, 2)	5,26	$p=0,006^*$
Интервал сильных ионов	21,75 (2, 3)	18,26 (1)	17,19 (1)	5,85	$p=0,0036^*$

Таблица 4

Динамика показателей модели Stewart-Figge-Fencel у выживших кардиохирургических больных с ОПП, получавших ЗПТ

Показатель (мэкв/л)	До начала ЗПТ(1)	После 48 час ЗПТ(2)	После 6 сут ЗПТ(3)	F (Friedman test)	Значимость (Mean), $p<0,05$
Выжившие (n=71)					
Anion Gap	16,57(2,3)	18,54(1)	24,03(2,3)	17,4	$p<0,00001^*$
Strong Ion Difference A	38,31(2,3)	34,15(1)	35,18(1)	13,23	$p<0,00001^*$
Strong Ion Difference E	14,21	14,01	14,4	1,25	$p=0,28$
Strong Ion Gap	24,63(2,3)	20,14(1)	20,5(1)	11,37	$p=0,0004^*$

Таблица 5

Сравнительный анализ предикторов госпитальной летальности у кардиохирургических пациентов с ОПП, получающих ЗПТ

Показатель	AUC ROC	ДИ	Значимость (α)	Cut-of-point	Чувств./Спец.
SOFA, баллы	0,72	0,64-0,79	0,04	10,5	0,85/0,62
APACHE II, баллы	0,8	0,73-0,87	0,035	24	0,94/0,63
Максимальная лактатемия, ммоль/л	0,81	0,73-0,88	0,04	3,01	0,89/0,67
VDI, на 2-е сутки ЗПТ	0,78	0,71-0,86	0,039	1,92	0,79/0,38
VDI на 6-е сутки ЗПТ	0,9	0,85-0,95	0,028	0,3	0,85/0,17
Продолжительность ИВЛ, сут	0,79	0,71-0,88	0,04	2,5	0,94/0,63
Anion Gate, на 6-е сутки ЗПТ, мэкв/л	0,76	0,68-0,85	0,04	13,4	0,92/0,69
Продолжительность использования симпатомиметиков, сут	0,76	0,67-0,84	0,05	4,5	0,79/0,52

Примечание. В табл. 5 и 6 использовался ROC-анализ, *статистически значимыми являлись результаты при $\alpha<0,05$ и $\beta<0,1$. AUC-area under curve (площадь под характеристической кривой); ДИ – доверительный интервал; Cut-of-point – «точка отсечки», значение переменной, при которой наблюдается максимальное значение суммы чувствительности и специфичности; VDI – vasopressor dependent index.

увеличении концентрации неизмеряемых ионов и наличии скрытого метаболического ацидоза у пациентов с ОПП к 6-м суткам продленной ЗПТ в случае летального исхода. Следует отметить, что у 63% всех умерших пациентов проводилось дополнительное ощелачивание замещающих/диализных растворов с помощью бикарбоната натрия с увеличением его концентрации в используемых растворах больше 35 мэкв/л.

Таким образом, метаболический ацидоз, не идентифицируемый рутинными лабораторными методами, в основном был компенсирован, но это не сказалось на летальности.

У выживших больных зарегистрированы следующие изменения анионного интервала (табл. 4). Исходное значение анионного интервала у данных пациентов с ОПП находилось на границе референтных значений (16,57 мэкв/л). Спустя 2 и 6 сут ЗПТ отмечалось не снижение, а напротив, статистически значимое увеличение анионного интервала на 1,97 и 7,46 мэкв/л в сравнении с уровнем до начала экстракорпоральной детоксикации. Динамика кажущейся (SIDa) и эффективной разницы сильных ионов (SDe) у выживших в целом была аналогичной ранее анализируемым пациентам (общая группа и умершие).

Изменения анионного интервала свидетельствуют о том, что его исходный уровень является более значимым для прогноза ОПП, чем характер дальнейшей динамики. На это также указывают и близкие значения медиан анионного пробела на 6-е сутки ПЗПТ в подгруппах умерших и выживших больных (24,88 и 24,03 мэкв/л). С целью оценки пригодности показателей модели Stewart-Figge-Fencel для прогнозирования госпитальной летальности в сравнении с другими периперационными параметрами использовался ROC-анализ (табл.5). Установлено, что в прогнозировании летального исхода у пациентов с ОПП шкала APACHE II обладает более высокой объясняющей способностью, чем SOFA (AUC 0,8 и 0,72 соответственно). Высокая чувствительность (96%) и удовлетворительная специфичность (63%) шкалы APACHE II

превышала таковые у шкалы SOFA (85 и 62%). Продолжительность ИВЛ и максимальный уровень лактатемии продемонстрировали «хорошую» объясняющую способность в прогнозировании летального исхода (AUC 0,81 и 0,79 соответственно). Кроме того, чувствительность и специфичность данных предикторов при Cut-of-point более 2,5 и 3,01 ммоль/л была оптимальной (0,94/0,63 и 0,89/0,67 соответственно).

Среди всех параметров модели Stewart-Figge-Fencel только значение анионного пробела на 6-е сутки ПЗПТ являлось высокочувствительным (92%) маркером госпитальной летальности (AUC 0,76; ДИ 96% 0,68–0,85). При Cut-of-point более 13,4 мэкв/л специфичность анионного пробела была выше (69%), чем у любого другого предиктора летального исхода. Максимальная площадь под кривой (0,9), установленная Vasopressor Dependent Index на 6-е сутки ПЗПТ, свидетельствовала о летальном исходе с чувствительностью 85%, однако специфичность данного маркера была крайне низкой (17%).

Результаты анализа пригодности периперационных показателей в прогнозировании интермиттирующей ЗПТ у кардиохирургических пациентов, получавших постоянную ЗПТ, выявили «хорошую» объясняющую способность среднего АД (AUC 0,72; ДИ 95% 0,6–0,84) (табл. 6). Однако соотношение чувствительности и специфичности у САД было невысоким (0,67/0,47). Сопоставимая «площадь под кривой» (0,71) оказалась у Δ (разницы) Anion Gap до начала и на 6-е сутки ПЗПТ с более высокими показателями чувствительности и специфичности (0,9/0,78) при Cut-of-point более –7,03 мэкв/л.

Также «хорошая» дискриминационная способность в прогнозировании длительной ДОПП и потребности в продленной ЗПТ обнаружена при разнице сильных ионов (SIG) на 2-е сутки (AUC 0,7; ДИ 95% 0,58–0,81) с более низкими чувствительностью и специфичностью (0,89/0,53). Примечательно, что средняя доза эффлюэнта при постоянной ЗПТ слабо влияла на последующую

Таблица 6

Сравнительный анализ предикторов интермиттирующей ЗПТ у кардиохирургических пациентов с ОПП, получавших постоянную ЗПТ

Показатель	AUC ROC	ДИ	Значимость (α)	Cut-of-point	Чувств./Спец.
Доза эффлюэнта (средняя), мл/кг/ч	0,55	0,39–0,63	0,06	31,7	0,82/0,72
Фракция выброса ЛЖ после ПЗПТ, %	0,63	0,52–0,75	0,05	35,5	0,91/0,72
Общее время ПЗПТ, ч	0,69	0,57–0,8	0,05	65,5	0,82/0,5
Δ Anion Gap до и на 6-е сутки ПЗПТ, мэкв/л	0,71	0,57–0,83	0,05	–7,03	0,9/0,78
Strong Ion Gate на 2-е сутки ЗПТ, мэкв/л	0,7	0,58–0,81	0,05	18,35	0,89/0,53
Strong Ion Difference на 2-е сутки ЗПТ, мэкв/л	0,66	0,52–0,79	0,07	31,4	0,84/0,58
Среднее АД на 6-е сутки ПЗПТ	0,72	0,6–0,84	0,05	70,1	0,67/0,47

потребность в интермиттирующей заместительной почечной терапии. Вместе с тем, общее время ПЗПТ менее 65,5 ч являлось существенным предиктором пролонгированного ДОПП (AUC 0,69; ДИ 95% 0,57–0,8) с чувствительностью и специфичностью 82 и 50% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время продленная ЗПТ является стандартом в лечении пациентов с ОПП, сопровождающимся нестабильной гемодинамикой и тяжелой полиорганной недостаточностью. Впервые были исследованы параметры полной модели Stewart-Figge-Fencl у 161 взрослого кардиохирургического пациента с ОПП, получающего продленную ЗПТ. В результате клинко-демографического анализа установлено, что степень ОПП «Injury» на 26,6% чаще отмечалась у выживших, чем у умерших пациентов, что может свидетельствовать о большей потенциальной обратимости данной степени повреждения почек. У кардиохирургических пациентов с ОПП выявлено наличие скрытого метаболического ацидоза с последующим снижением неизмеряемых ионов в течение 2 сут на фоне продленной ЗПТ.

На 6-й день в общей когорте пациентов было обнаружено увеличение анионного пробела, без аналогичного тренда сильного анионного интервала (SIG). Это может свидетельствовать как об увеличении продукции неизмеряемых ионов, так и об их «ускользании» из-под нормализующего воздействия продленной ЗПТ к 6-м суткам ДОПП. Найдены ряд особенностей в динамике модели Stewart-Figge-Fencl в случае летального исхода: исходно более высокий уровень анионного интервала, чем у выживших (23,91 и 16,57 мэкв/л); значительное (на 9,01 мэкв/л) увеличение анионного интервала к 6-м суткам лечения в сравнении со 2-ми сутками и компенсация скрытого метаболического ацидоза с помощью продленной ЗПТ без статистически значимых различий в летальности. Выжившие больные с ОПП характеризовались исходно незначительно повышенным анионным интервалом (16,57 мэкв/л) и его увеличением на 1,97 и 7,46 мэкв/л через 2 и 6 сут ПЗПТ. Изменения анионного проинтервала свидетельствуют о том, что его уровень на момент начала ПЗПТ является более значимым для прогноза летальности при ОПП, чем характер его дальнейшей динамики. На это также указывают и близкие значения медиан анионного интервала на 6-е сутки ПЗПТ в подгруппах умерших и выживших больных (24,88 и 24,03 мэкв/л).

Предикторами летального исхода у пациентов с ОПП, получавших ПЗПТ, установлены: максимальный уровень лактатемии (более 3,01 ммоль/л), оценка по APACHE II более 24 и продолжительность ИВЛ свыше 2,5 сут (AUC 0,81; 0,8 и 0,79 соответственно). Анионный интервал на 6-е сутки ПЗПТ продемонстрировал «хорошую» объясняющую способность (AUC 0,76; ДИ 96% 0,68–0,85) в прогнозировании летальности с чувствительностью 92%. При Cut-of-point более 13,4 мэкв/л специфичность анионного интервала была выше (69%), чем у любого другого исследуемого предиктора. Результаты анализа пригодности периоперационных показателей в прогнозировании интермиттирующей ЗПТ у кардиохирургических пациентов, получавших продленную ЗПТ, выявили «хорошую» объясняющую способность (AUC 0,71) у дельта (разницы) анионного интервала до начала и на 6-е сутки ПЗПТ с показателями чувствительности и специфичности (0,9/0,78) при cut-of-point более –7,03 мэкв/л. Аналогичная объясняющая способность обнаружена у разницы сильных ионов (SIG) на 2-е сутки лечения (AUC 0,7; ДИ 95% 0,58–0,81) с более низкими чувствительностью и специфичностью, чем у дельта Anion Gap (0,89/0,53).

Природа взаимосвязи ОПП и ХБП у взрослых пациентов с соответствующим риском диализ-зависимости хорошо известна [22]. Вместе с тем, ряд аспектов подобной трансформации у больных после кардиохирургических вмешательств остаются малоизученными в силу многих обстоятельств [23]. В проведенной работе показано, что доза эффлюэнта при постоянной ЗПТ слабо влияла на последующую потребность в интермиттирующей заместительной почечной терапии, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [24]. Установлено, что общее время продленной ЗПТ менее 65,5 ч являлось существенным предиктором потребности в интермиттирующей ЗПТ (AUC 0,69; ДИ 95% 0,57–0,8) с чувствительностью и специфичностью 82 и 50% соответственно. Адекватная и своевременная коррекция неизмеряемых ионов, являющихся субстратами интоксикации и маркерами повреждения у пациентов с ОПП, способна улучшить не только кратковременный, но и долговременный прогноз в виде снижения потребности в последующей за продленной ЗПТ – интермиттирующей ЗПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что для кардиохирургических больных

с ОПП характерно развитие скрытого метаболического ацидоза с увеличением анионного интервала с последующим снижением концентрации неизмеряемых ионов на фоне продленной ЗПТ в течение 2 сут. Для случаев ОПП, закончившихся летальным исходом, выявлены следующие особенности: исходно более высокий уровень анионного интервала (чем у выживших), значительное увеличение анионного интервала к 6-м суткам лечения в сравнении со 2-ми сутками, а также компенсация метаболического ацидоза с помощью продленной ЗПТ. Анионный интервал на 6-е сутки продленной ЗПТ является значимым предиктором госпитальной летальности у кардиохирургических больных с ОПП. Разница (дельта) анионного интервала более 7,03 мэкв/л до начала и на 6-е сутки ПЗПТ может использоваться в прогнозировании интермиттирующей ЗПТ у кардиохирургических пациентов, ранее получавших продленную ЗПТ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(1):67-75
2. Claure-Del Granado R, Bouchard J. Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: recognition and management. *Blood Purif* 2012;34(2):186-193
3. Колесников СВ, Борисов СВ. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2013;4:69-73 [Kolesnikov S.V. Borisov S.V. Ostroe pochechnoe povrezhdenie: novye aspekty izvestnoj problemy. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija* 2013;4:69-73]
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18(2): 8-24 [Smirnov AV, Kajukov IG, Dobronravov VA, Rumjancev AS. Ostroe povrezhdenie pochk: konceptual'nye problemy. *Nefrologija* 2014; 18(2): 8-24]
5. Kellum JA. Acid-base disorders and strong ion gap. *Contrib Nephrol* 2007;156:158-166
6. Kneidinger N, Funk GC, Lindner G et al. Unmeasured anions are associated with short-term mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):474-480
7. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-1461
8. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991;117:453-67
9. Lautrette A, Fejjal M, Aithssain A et al. Comparison of three methods of diagnosis of plasma unmeasured anions in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2013;79(10):1164-1172
10. Moviat M, van den Boogaard M, Intven F et al. *Crit Care* 2013;28(6):1048-1054
11. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT et al. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25(3):205-211
12. Gatz R. Strong ion gap in cardiogenic shock-the calculation seems wrong. *Acute Card Care* 2014; PMID: 24410273
13. Berndtson AE, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Sen S. Strong ion difference and gap predict outcomes after adult burn injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(4):555-560
14. Румянцев АШ. Особенности врачебной тактики при лечении преренальной острой почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9 (1): 98-100 [Rumjancev A. Sh. Osobennosti vrachebnoj taktiki pri lechenii prerenal'noj ostroj pochechnoj nedostatochnosti. *Nefrologija* 2005; 9 (1): 98-100]
15. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):703-711
16. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18 [Smirnov AV, Kajukov IG, Degtereva OA i dr. Problemy diagnostiki i stratifikacii tjazhesti ostrogo povrezhdenija pochk. *Nefrologija* 2009; 13 (3): 9-18]
17. Agrafiotis M, Sileli M, Ampatzidou F, et al. The base excess gap is not a valid tool for the quantification of unmeasured ions in cardiac surgical patients: a retrospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(11):678-684
18. Morimatsu H, Toda Y, Egi M, et al. Acid-base variables in patients with acute kidney injury requiring peritoneal dialysis in the pediatric cardiac care unit. *J Anesth* 2009;23(3):334-340
19. Attanà P, Lazzeri C, Chiostrì M, et al. Strong-ion gap approach in patients with cardiogenic shock following ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* 2013;15(3):58-62
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA 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
21. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007;11(4):7-17 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kajukov IG i dr. Hronicheskaja bolezнь pochk: dal'nejshee razvitie koncepcii i klassifikacii. *Nefrologija* 2007;11(4):7-17]
22. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516-524
23. Колесников СВ, Борисов СВ. Нелинейный метод прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов. *Нефрология* 2013;(4):77-82 [Kolesnikov SV, Borisov SV. Nelinejnij metod prognozirovanija neblagoprijatnyh renal'nyh ishodov u pozhihlyh kardiohirurgicheskix pacientov. *Nefrologija* 2013;(4):77-82]
24. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359(1):7-20

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.12.2014 г.

Принята в печать: 14.05.2015 г.