

*На правах рукописи*



**СОКОЛОВ**

**Дмитрий Васильевич**

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ  
С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Полушин Юрий Сергеевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Баутин Андрей Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов.

**Бабаев Максим Александрович** – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии II.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «19» февраля 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

**Пшениснов Константин Викторович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Каждый год в мире проводится более 2 миллионов кардиохирургических операций, которые от 5% до 42% осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП), что сопряжено с высокой вероятностью осложнений и смертности. Этиологические факторы ОПП и последующее его течение могут быть различными. В основном они связаны с воспалением, развивающимся в ответ на операционную травму; влиянием застойных явлений в почечной паренхиме, возникающих вследствие изменений волемии, а также непосредственным воздействием на почки искусственного кровообращения (ИК): нефизиологичность кровотока, разрушение эритроцитов с выделением свободного железа и пр. (Harky A. et al., 2020). Современные рекомендации по нефропротекции при ИК довольно противоречивы (Nadim M. et al., 2018; Pius L. et al., 2019). В определенной степени это связано с тем, что нет полной ясности, какие отделы нефрона в ходе искусственного кровообращения повреждаются и какие, собственно, факторы следует однозначно считать факторами риска.

### **Степень разработанности темы исследования**

Известно, что важными факторами риска развития ОПП в послеоперационном периоде следует относить интраоперационную гипотензию, анемию, гемолиз, адекватность волемической терапии и саму по себе продолжительность использования ИК. Однако единых подходов к нефропротекции при ИК так и не выработано. Тем не менее высокая связь ОПП с осложнениями требует изучения приводящих к нему причин. Изучение различных биомаркеров дает возможность максимально рано выявлять повреждения нефрона, однако применительно к кардиохирургическим операциям однозначная информация о том, какие именно его отделы повреждаются и под воздействием каких факторов, отсутствует. Результаты имеющихся исследований в отношении подходов к методике проведения ИК также весьма противоречивы. Отсутствуют в литературе и данные о том, как возникшее в ходе операции дополнительное острое повреждение почек влияет на течение имеющейся исходно у больных хронической болезни почек (ХБП).

### **Цель исследования**

Проанализировать частоту, причины, проявления и исходы острого повреждения почек при анестезиологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств с ИК.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту выявления послеоперационного ОПП у кардиохирургических пациентов, оперируемых с использованием ИК, с учетом критериев KDIGO (2012 г.).

2. Выявить частоту скрытого (латентного) ОПП у этой категории пациентов, а также транзиторных и стойких (по KDIGO) проявлений почечной дисфункции.
3. Оценить значение биомаркеров (цистатина С, NGAL,  $\alpha_1$ -микроглобулина,  $\beta_2$ -микроглобулина, КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G) для диагностики латентной формы ОПП.
4. Изучить, какие отделы нефрона (клубочки, каналы) повреждаются во время анестезии и ИК, и как это влияет на выраженность и течение ОПП.
5. Оценить роль в развитии явной и скрытой дисфункции почек факторов, связанных с ИК.
6. Изучить информационную значимость факторов риска развития как транзиторного, так и персистирующего ОПП.
7. Проанализировать влияние интраоперационного ОПП на траекторию течения исходной ХБП.

### **Научная новизна исследования**

1. С использованием мониторинга концентрации в крови функционального биомаркера креатинина (критерии KDIGO) подтверждено, что частота встречаемости ОПП после кардиохирургических вмешательств достигает 60%.
2. Установлен факт латентной (без явных клинических проявлений) формы ОПП (у примерно 40% пациентов), которое в послеоперационном периоде может манифестировать. Показано, что примерно в 50% случаев ОПП, установленное по критериям KDIGO, является транзиторным, а еще в 50% – персистирующим.
3. Выявлено, что при латентной форме ОПП имеет место нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах. Повреждение гломерулярной мембраны ассоциировано с более тяжелыми проявлениями почечной дисфункции. Установлено, что персистирующая форма (по KDIGO) ассоциирована с появлением не только селективной, но и неселективной протеинурии, а транзиторная – только с селективной протеинурией.
4. Показано, что кроме традиционно обозначаемых факторов (длительность ИК, сниженное перфузионное давление) на развитие персистирующего острого почечного повреждения при операциях на сердце влияют гемодилюция  $<90$  г/л и гемолиз с уровнем свободного гемоглобина  $>1$  г/л при исходно сниженном гаптоглобине  $<1,5$  мг/л.
5. Доказано, что дополнительное повреждение почек, особенно сопровождающееся нарушением функции клубочков, при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся у больных исходной ХБП, увеличивает потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) и показатели годовой смертности.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Показана не только большая частота явного ОПП у кардиохирургических больных, оперируемых под общей анестезией с применением ИК, но и установлен факт его латентной формы, выявляемой только с помощью биомаркеров почечного повреждения. Выявлено, что в послеоперационном периоде у части таких пациентов дисфункция почек может нарастать, что обуславливает необходимость нефропротекции.

2. Уточнена роль биомаркеров в диагностике ОПП. Показано, что оценка изменений цистатина С и NGAL позволяет быстро зафиксировать факт тубулярного повреждения и выявить латентную форму ОПП. Динамика концентрации КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G является отражением повреждения клубочков и сочетается с изменениями уровня в крови креатинина, что позволяет рационализировать тактику лабораторной диагностики дисфункции почек.

3. Оценка значимости факторов риска ОПП показала, что у пациентов с ХБП, особенно при предполагаемой большой продолжительности ИК (>90 мин), необходимо обращать внимание не только на уровень перфузионного давления, но и на неизбежно возникающий гемолиз (по уровню свободного гемоглобина), уровень гемодилюции, а также исходные показатели гаптоглобина крови.

4. Доказано, что повреждение почек при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся исходно у больных ХБП («ОПП на ХБП»), увеличивает потребность в ЗПТ и показатели годовой смертности, что говорит о социально-значимых аспектах проблемы и свидетельствует о необходимости совершенствования системы мониторинга почечной функции, подходов к нефропротекции в периоперационном периоде.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одноцентровое проспективное исследование, одобренное локальным этическим комитетом № 04/2022 от 25.04.2022, для оценки частоты и выраженности ОПП у кардиохирургических пациентов, оперированных с ИК, с использованием критериев KDIGO и биомаркеров почечного повреждения. На основании полученных данных выделено латентное, транзитное и персистирующее течение ОПП. В рамках последующего ретроспективного анализа проведено изучение значимости различных факторов, связанных с анестезией и ИК, которые могут привести к повреждению почек, с разработкой модели оценки вероятности как транзитного, так и персистирующего ОПП. Проанализировано, какие отделы нефрона (клубочки, каналы) повреждаются во время ИК, и как это влияет на выраженность и течение ОПП. В результате наблюдения за пациентами в течение последующего года после операции оценена степень влияния острого дополнительного интраоперационного повреждения почек на течение исходной ХБП. При решении этих задач использованы общепринятые методы исследования,

основанные на клиническом, лабораторном, инструментальном материале, а также статистическом анализе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Исследования уровня креатинина в крови в динамике недостаточно для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек у кардиохирургических больных. Явные проявления ОПП (критерии KDIGO) через 24 ч после операции имеют место примерно у 60% пациентов, а через 48 ч – лишь у половины из них (26,8%). У 40% больных оно протекает в латентной форме. В ближайшем послеоперационном периоде латентно текущее ОПП может проявиться клинически.

2. Из числа биомаркеров для диагностики латентного (субклинического) острого повреждения почек следует использовать цистатин С, NGAL,  $\alpha_1$ -микроглобулин и  $\beta_2$ -микроглобулин. Изменение уровня КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G свидетельствует о более тяжелом повреждении нефрона и совпадает с динамикой креатинина.

3. Латентное течение ОПП характеризуется нарушением процессов реабсорбции в проксимальных канальцах, транзиторное (по KDIGO) – более выраженной ишемией тубулярного эпителия и селективной протеинурией, персистирующая дисфункция почек ассоциирована с появлением и неселективной протеинурии.

4. Исходная хроническая болезнь почек создает неблагоприятный фон, но не является основной причиной нового повреждения почек у рассматриваемой категории пациентов. Ключевыми факторами риска являются большая продолжительность искусственного кровообращения, сниженное перфузионное давление, чрезмерная гемодилюция и повышение в крови уровня свободного гемоглобина, особенно при исходно сниженных значениях гаптоглобина.

5. Дополнительное повреждение почек при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся у больных фоновой хронической болезни почек. Развивающееся в ходе операции гломерулярное повреждение увеличивает потребность в заместительной почечной терапии и ухудшает показатели годовой смертности.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования диссертационной работы используются в лечебном и учебном процессах в Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МР РФ.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации доложены на V Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов и нейрошколы (Санкт-Петербург, 08 декабря 2022 года); IV Всероссийском Конгрессе

с международным участием Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 12-14 мая 2022 года); Cleveland Clinic Critical Care Congress SCCM (Абу-Даби (ОАЭ), 11-12 марта 2023 года).

### **Публикации**

По теме исследования опубликовано 4 научных работы, из них 3 представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 из которых также индексируются в международной базе данных Scopus.

### **Личное участие автора в исследовании**

Автором лично был осуществлен сбор информации по теме диссертации, подбор и рандомизация пациентов, сбор и систематизация результатов лабораторных исследований; составлена электронная база данных, проведена статистическая обработка, анализ и оформление результатов исследования.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 135 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 172 источников (в том числе 4 отечественных и 168 иностранных). Работа иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Моноцентровое обсервационное исследование среди пациентов, подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству на открытом сердце с использованием ИК (n=100) выполнено в период с февраля 2017 г. по декабрь 2020 г. в Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии с участием лаборатории исследования биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

**Критерии включения:** согласие пациента на участие в исследовании, продолжительность операции не менее 90 и не более 180 мин, ИК – 60-95 мин, пережатия аорты – 35-90 мин.

**Критерии невключения:** отсутствие согласия пациента, ХБП 5 ст.

**Исключение из исследования:** летальный исход от осложнений, связанных с оперативным вмешательством.

Факт ОПП после операции констатировали по критериям KDIGO. Креатинин в крови оценивали до операции (исходные значения), к исходу 24-го и 48-го часа после операции. Повышение его уровня после операции на 0,026 ммоль/л или в 1,5 раза считали проявлением 1-й стадии ОПП, в 2 и более раз 2-й, а в 3 и более – 3-й.

Для уточнения того, какие именно отделы нефронов при этом повреждались, прибегли к исследованию в моче уровня биомаркеров: цистатина С, NGAL

(липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), отражающих повреждение канальцев; альбумина, иммуноглобулина G (IgG),  $\alpha$ 1-микроглобулина,  $\beta$ 2-микроглобулина как показателей селективной и неселективной протеинурии, появляющейся при повреждении клубочков, а также KIM-1, как критерия нарушения выделительной функции проксимальных канальцев. Значения их считали нормальными, если уровень цистатина С был  $<0,1$  мг/л, NGAL  $<100$  нг/мл, KIM-1 –  $<59$  пг/м, альбумина –  $<25$  мг/л,  $\alpha$ 1-микроглобулина –  $<12$  мг/л,  $\beta$ 2-микроглобулина –  $<0,3$  мг/л, иммуноглобулина G –  $<10$  мг/л.

К факторам риска ОПП относили: длительность ИК и аноксии, значения сердечного индекса (СИ), средних артериального (САД) и перфузионного (СПД) давлений, центрального венозного давления (ЦВД), объемной скорости кровотока (ОСК), показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода, а также показателей гемолиза (гаптоглобин, свободный гемоглобин).

### ***Точки исследования***

1. В предоперационном периоде ( $T_0$ ) проводили суточный мониторинг артериального давления с определением индивидуального суточного САД, оценивали уровень предоперационного креатинина, гаптоглобина, гемоглобина и гематокрита.

2. Через 15 мин. после индукции общей анестезии ( $T_1$ ) фиксировали параметры СВ, СИ, САД, ЦВД, ОСК, гемоглобина, гематокрита, кислотно-основного состояния и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, профиль биомаркеров ОПП в моче (цистатин С, NGAL, KIM-1,  $\alpha$ 1-микроглобулин,  $\beta$ 2-микроглобулин, иммуноглобулин G, альбумин).

3. Через 30 мин. после подключения ИК ( $T_2$ ) фиксировали те же клинико-лабораторные параметры, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, профиль биомаркеров ОПП в моче; уровень лактата в крови служил маркером перенесенной ишемии.

4. Через 15 мин. после окончания общей анестезии ( $T_3$ ) фиксировали те же клинико-лабораторные параметры, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, профиль биомаркеров ОПП в моче.

5. Через 24 ч после окончания оперативного вмешательства в ОРИТ ( $T_4$ ) фиксировали клинико-лабораторные параметры, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, профиль биомаркеров ОПП в моче.

6. Через 48 ч после окончания операции в ОРИТ ( $T_5$ ) оценивали уровень креатинина, параметры расширенного гемодинамического профиля.

Кроме того, осуществляли контроль уровня креатинина через 7 суток, а также через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Ретроспективно группа была разделена на три подгруппы: 1) пациенты без ОПП после оперативного вмешательства; 2) пациенты, у которых признаки ОПП выявлялись через 24 часа, но к 48-му часу регрессировали; 3) пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 часов наблюдения.



### Методы статистической обработки

Обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США), электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США) со статистической надстройкой «AtteStat». Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения для исследуемой выборки ( $M \pm SD$ ); при асимметричном – по медиане и квартилям ( $Me$ ,  $IQR$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Для оценки взаимосвязи более двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического критерия Краскела–Уоллеса с поправкой Бонферрони. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

При оценке прогностической значимости факторов риска и биомаркеров и их сочетаний использовали корреляционный анализ и модель мультиномиальной логистической регрессии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3-е пациентов, умерших из-за осложнений, связанных с оперативным вмешательством, и были исключены из исследования. Характеристика пациентов в исследовании ( $n=97$ ), представлена в таблице 1. Все пациенты имели различные проявления ХБП, в том числе 38 (39,2%) 1-й, 46 (47,4%) 2-й и 13 (14,4%) 3-й стадии.

**Оценка частоты развития острого повреждения почек и характера повреждения нефрона.** Через 24 ч после операции факт развития ОПП на ХБП (по KDIGO) выявлен у 58 (59,8%) человек. К 48-му часу признаки ОПП сохранились у 26-ти из них (26,8%). Регресс проявлений не имел четкой связи с исходным состоянием почечной функции – ОПП наблюдали у пациентов как с 1-й, так и даже с 3-й стадией имевшейся до операции ХБП. Однако отмечен факт увеличения к 48 часам числа больных с клинически явным ОПП среди лиц с исходной ХБП 1-й стадии (+7 человек). Это свидетельствовало о том, что степень повреждения у них нефрона была не столь значима, чтобы клинически проявиться через 24 часа после операции, но достаточна, чтобы стать заметной к 48 часам.

Таким образом, подтверждены данные литературы, что по критериям KDIGO ОПП через 24 ч после операции выявляется примерно у 60% пациентов, перенесших

ИК. Вместе с тем выявилось, что у части больных ОПП клинически может проявиться не сразу после операции, а позже.

Таблица 1 – Характеристика пациентов и оперативных вмешательств

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,7±8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Аортокоронарное шунтирование, %	50,4
Протезирование аортального клапана, %	31,0
Протезирование митрального клапана, %	12,6
Сочетанное вмешательство, %	6,0
Среднее время искусственного кровообращения, мин	142±28
Среднее время пережатия аорты, мин	76±14

Оценка уровня биомаркеров, (цистатина С, NGAL, KIM-1,  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -микроглобулинов, иммуноглобулина G) показала, что в 93-х случаях (96%) из 97 превышение верхней границы нормы хотя бы одного из них отмечалось сразу после завершения анестезии (таблица 2).

Таблица 2 – Частота превышения референсных значений биомаркеров в подгруппах

Показатель	Подгруппы пациентов, сформированные по критериям KDIGO								
	Нет ОПП (№ 1)			Транзиторное ОПП (до 24 ч, № 2)			Персистирующее ОПП (> 48 ч, № 3)		
	исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
n=97 (абс.)	20	18	1	17	14	1	1	14	11
Число больных (абс.) с превышением порогового значения биомаркера, в том числе:									
Цистатин С (абс.) 15 мин после окончания анестезии	16	18	1	17	14	1	1	14	11
Цистатин С (абс.) через 24 часа	3	9	1	17	14	1	1	14	11
NGAL (абс.) 15 мин после окончания анестезии	16	18	1	17	14	1	1	14	11
NGAL (абс.) через 24 часа	3	9	1	17	14	1	1	14	11
IgG (абс.) 15 мин после окончания анестезии	0	0	0	1	10	1	1	14	11
IgG (абс.) через 24 часа	0	0	0	1	10	1	1	14	11

Продолжение таблицы 2

Показатель	Подгруппы пациентов, сформированные по критериям KDIGO								
	Нет ОПП (№ 1)			Транзиторное ОПП (до 24 ч, № 2)			Персистирующее ОПП (> 48 ч, № 3)		
	исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Альбумин (абс.) 15 мин после окончания анестезии	0	0	1	1	14	1	1	14	11
Альбумин (абс.) через 24 часа	0	0	0	1	14	1	1	14	11
КИМ-1 (абс.) 15 мин после окончания анестезии	0	0	0	17	14	1	1	14	11
КИМ-1 (абс.) через 24 часа	0	0	0	17	14	1	1	14	11
В2-микроглобулин (абс.) 15 мин после окончания анестезии	16	18	1	17	14	1	1	14	11
В2-микроглобулин (абс.) через 24 часа	3	9	1	17	14	1	1	14	11
$\alpha$ 1-микроглобулин (абс.) 15 мин после окончания анестезии	16	18	1	17	14	1	1	14	11
$\alpha$ 1-микроглобулин (абс.) через 24 часа	3	9	1	17	14	1	1	14	11

Через 24 часа он оказался повышен не только у всех 58 больных с ОПП, выявленном по критериям KDIGO, но и еще у 13 человек, не имевших явных клинических проявлений ОПП, т.е. всего у 71 пациента (73%). Эти данные указывали на то, что исследования уровня креатинина в крови в динамике для полноценной оценки частоты ОПП у кардиохирургических больных недостаточно. Если явное ОПП через 24 ч после операции имело место примерно у 60% пациентов, то у 40% оно протекало в латентной форме и при определенных обстоятельствах в последующем у части пациентов проявлялось клинически.

Характер динамики биомаркеров в подгруппах был неодинаковым (таблица 3). В частности, повышение после окончания общей анестезии (Т<sub>3</sub>) *цистатина С*,  *$\alpha$ 1-микроглобулина*,  *$\beta$ 2-микроглобулина* имело место у подавляющего большинства больных (n=93). К 24-му часу после операции их уровень нарастал во всех подгруппах, включая 1-ю (без ОПП по KDIGO), отражая выраженность повреждения проксимальных канальцев нефрона. С учетом их высокой реабсорбции

в проксимальном эпителии канальцев, их повышение четко указывало на снижение реабсорбции в проксимальных тубулярных структурах.

Таблица 3 – Динамика уровня некоторых биомаркеров при разной выраженности ОПП

Этап	Подгруппы			Значимость различий между подгруппами
	Без ОПП (№ 1)	ОПП до 24 ч (№ 2)	ОПП до 48 ч и >(№ 3)	
Цистатин С, мг/л				
T <sub>1</sub>	0,00 (0,00-0,02)	0,00 (0,00-0,06)	0,1 (0,0-0,03)	
T <sub>3</sub>	0,38 (0,16-0,45)*	0,59(0,02-0,711)*	6,64 (2,62-13,27)*	p <sub>1,2</sub> =0,36; p <sub>1,3</sub> <0,001; p <sub>2,3</sub> <0,001
T <sub>4</sub>	0,51 (0,316-0,92)	1,27 (0,73-3,56)*	5,5(3,4-9,34)	p <sub>1,2</sub> =0,22; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> <0,0001
NGAL, нг/мл				
T <sub>1</sub>	4,7 (1,2-7,81)	4,3 (1,7-9,01)	4 (2,9-14,11)	
T <sub>3</sub>	202 (17-310)*	466 (152-741)*	713 (387-1373)*	p <sub>1,2</sub> <0,0001; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> =0,002
T <sub>4</sub>	64,5 (15-93)*	94 (50-173)*	507 (393-919)	p <sub>1,2</sub> =1,0; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> <0,0001
KIM-1, пг/мл				
T <sub>1</sub>	0,41 (0,01-0,89)	0,29 (0,03-0,52)	0,32 (0,19-0,71)	p <sub>1,2</sub> =0,02; p <sub>13</sub> =0,31;p <sub>23</sub> =1,00
T <sub>3</sub>	40,3 (27,6-71,3)*	412 (256-714)*	2866 (496-4771)*	p <sub>1,2</sub> =0,0004; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> <0,0001
T <sub>4</sub>	100 (52-174)*	5332 (2912-8113)*	7554 (3608-10174)*	p <sub>1,2</sub> <0,0001; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> =0,21
Альбумин, мг/л				
T <sub>1</sub>	0,0 (0,0-0,1)	0,1 (0,0-3,4)	0,1 (0,0-2,8)	
T <sub>3</sub>	13,0 (2,8-14,7)	51 (12,8-81,8)*	103,3 (66,4-151,6)*	p <sub>1,2</sub> =0,0001; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> =0,001
T <sub>4</sub>	8,5 (4,7-12,4)	104,1 (21,1-136,6)*	191,9 (99-231,4)*	p <sub>1,2</sub> <0,0001; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> =0,005
IgG, мг/л				
T <sub>1</sub>	0,05 (0,00-0,23)	0,05 (0,00-0,36)	0,04 (0,00-0,24)	
T <sub>3</sub>	0,37 (0,0-0,74)*	5,1 (2,9-10,2)*	83,9 (22,3-98,1)*	p <sub>1,2</sub> =0,005; p <sub>1,3</sub> <0,0001;p <sub>2,3</sub> <0,0001
T <sub>4</sub>	4,7 (0,2-10,1)*	13,3 (5,5-19,5)*	64,1(24,9-102,8)	p <sub>1,2</sub> =0,003; p <sub>1,3</sub> <0,0001; p <sub>2,3</sub> =0,0009
Примечание – данные представлены в виде Ме- IQR (медиана и межквартильного размаха); * – достоверность изменений по сравнению с предыдущим этапом (p<0,005).				

**NGAL:** сразу после окончания общей анестезии ( $T_3$ ) превышение значений также отмечалось практически у всех пациентов ( $n=93$ ). Однако к 24 часам уровень NGAL в 3-й подгруппе оставался повышенным, отражая прогрессирование клеточного некроза, а при более легком ОПП (1-я и 2-я подгруппы) снижался до референсных значений (менее 100 нг/мл), хотя все равно оставался выше исходного уровня ( $n=71$ ). Различие в уровнях NGAL между подгруппами с разной степенью ОПП через 15 мин после окончания общей анестезии было значимым ( $p<0,0001$ ). Через 24 часа оно осталось значимым между 2-й и 3-й подгруппами ( $p<0,0001$ ), а вот между 1-й и 2-й значимость была утрачена. Это же было характерно и для цистатина С,  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\beta_2$ -микроглобулина.

**КИМ-1:** к концу операции ( $T_3$ ) выход за пределы нормы имел место только у пациентов с тяжелым ОПП (3-я подгруппа). К исходу 1-х суток отчетливо фиксировался высокий уровень данного маркера во 2-й и 3-й подгруппах, что нацеливает на использование данного биомаркера в качестве предиктора пролонгированного повреждения тубулярных структур.

**Альбумин и IgG:** динамика соответствовала динамике уровня креатинина в подгруппах. Наиболее значимый выход показателей альбумина и IgG за рамки нормы зафиксирован в 3-й подгруппе. Во 2-й подгруппе повышение их уровня было значимым, но менее отчетливым относительно референсных значений (через 15 минут по окончании анестезии альбумин – 51 (12,8-81,8), IgG – 5,1 (2,9-10,2)). У больных же с отсутствием клинических признаков ОПП значения альбумина и IgG в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормы. В абсолютных цифрах уровни этих биомаркеров у больных 3-й подгруппы были значимо ( $p<0,001$ ) выше, чем во 2-й как сразу после окончания ИК, так и через 24 часа после него (в 3-й подгруппе через 15 мин по окончании анестезии альбумин – 103,3 (66,4-151,6), IgG – 83,9 (22,3-98,1)). В среднем медиана уровня иммуноглобулина G сразу после ИК была примерно в 16 раз, а через 24 ч примерно в 5 раз выше, чем у больных подгруппы № 2. Но то, что разница в абсолютных величинах альбумина и IgG во всех подгруппах была значима, указывало на различие в тяжести повреждения гломерулярной мембраны.

**Факторы риска ОПП.** В таблице 4 представлены наиболее значимые интраоперационные факторы риска из 19-ти исследованных. Установлено, что исходная ХБП хоть и создавала неблагоприятный фон, но не являлась основной причиной нового повреждения почек у рассматриваемой категории пациентов.

Установлено, что ОПП прежде всего связано длительностью ИК, сниженным СПД, чрезмерной гемодилюцией и повышением в крови свободного гемоглобина, особенно при исходно низких значениях гаптоглобина.

Таблица 4 – Значимые факторы риска ОПП

Фактор риска	Эмпирическое корреляционное отношение ( $\eta$ )	Значимость различий ( $p$ )
Исходная ХБП	0,991	0,074
Длительность ИК	0,971	<0,0001*
Гемоглобин ( $T_2$ )	0,851	<0,0001*
Гаптоглобин ( $T_0$ )	0,804	<0,0001*
Свободный гемоглобин ( $T_3$ )	0,786	<0,0001*
СПД ( $T_3$ )	0,795	<0,0001*
Примечание – * – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).		

Данные таблицы 5 подтвердили влияние СПД на развитие ОПП, факт его снижения менее 60 мм рт. ст. отчетливо коррелировал как с концентрацией лактата в крови, являющегося критерием гипоперфузии.

Таблица 5 – Зависимость уровней лактата и биомаркеров от величины СПД (через 24 часа после операции)

Уровень СПД	Коэффициент корреляции ( $r$ )/статистическая значимость ( $p$ )				
	Лактат более 2,2 ммоль/л	Повышение креатинина >0,026 ммоль/л/сут.	NGAL >100 мг/мл	Альбумин >25 мг/л	IgG >10 мг/л
> 60 мм. рт. ст. (n=36)	-0,412/0,709	-0,284/0,618	-0,104/0,634	-0,115/0,733	-0,211/0,540
< 60 мм. рт. ст. (n=61)	-0,752/0,031*	-0,593/0,037*	-0,716/0,001*	0,819/0,001*	-0,844/0,001*
Примечание – * – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).					

В подгруппе персистирующего ОПП (№ 3) зафиксированы наиболее продолжительный период ИК, самые низкие показатели гемоглобина на 30-й минуте ИК, низкий показатель гаптоглобина перед операцией и самый большой уровень свободного гемоглобина к исходу 1-х суток. При этом связь этих показателей с фактом развития ОПП оказалась сильной и значимой (таблица 6).

Проявилась также значимая связь этих же показателей с уровнями NGAL, альбумина и IgG, повышение которых свидетельствовало о прямом повреждающем воздействии не только на канальцы, но и на клубочки. Поиск связи повышения уровня данных биомаркеров (на 24 час после операции) с исходной ХБП вновь ее не выявил (таблица 7).

Таблица 6 – Значимость некоторых факторов риска в развитии ОПП

Показатели и точки измерения	Подгруппы			p
	1-я	2-я	3-я	
Длительность ИК (мин)	78±11	93±23	116±26	p <sub>1-2</sub> =0,063 p <sub>1-3</sub> =0,042* p <sub>2-3</sub> =0,036*
Гаптоглобин, мг/л (T <sub>0</sub> )	1,6±1,9	1,33±0,5	1,42±0,7	p <sub>1-2</sub> =0,048* p <sub>1-3</sub> =0,036* p <sub>2-3</sub> =0,051
Гемоглобин, г/л (T <sub>2</sub> )	107±21	94±14	68±15	p <sub>1-2</sub> =0,033* p <sub>1-3</sub> =0,018* p <sub>2-3</sub> =0,025*
Свободный гемоглобин, г/л (T <sub>3</sub> )	0,8±1,2	1,2±0,31	1,9±0,52	p <sub>1-2</sub> =0,013* p <sub>1-3</sub> =0,009* p <sub>2-3</sub> =0,044*
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия статистически значимы (p<0,05).				

Таблица 7 – Взаимосвязь факторов риска и повышенных значений биомаркеров в 3-й подгруппе через 24 часа после операции

Факторы риска	Коэффициент корреляции(р)/ статистическая значимость (г)		
	NGAL более 100 нг/мл	альбумин более 25 мг/л	IgG более 10 мг/л
Длительность ИК более 90 мин	0,804/0,003*	0,795/0,009*	0,811/0,000*
Гаптоглобин менее 1,5 (T <sub>0</sub> ) (мг/л)	-0,856/0,001*	-0,890/0,0016*	-0,713/0,011*
Гемоглобин менее 90 (г/л) (T <sub>2</sub> )	-0,764/0,037*	-0,646/0,005*	-0,892/0,027*
Свободный гемоглобин более 1 (г/л) (T <sub>4</sub> )	0,697/0,022*	0,920/0,003*	0,819/0,009*
Исходная стадия ХБП	0,264/0,665	0,311/0,174	0,371/0,078
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05).			

С учетом результата (нет ОПП, транзитное и стойкое ОПП) при использовании мультиномиальной логистической регрессии были разработаны универсальные алгоритмы, позволявшие менять значения аргументов для оценки их значимости в генезе ОПП:

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (1)$$

$$P(Y = 2) = \frac{\exp(Z_2)}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (2)$$

$$P(Y = 3) = \frac{\exp(Z_3)}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (3)$$

где:  $P(Y = 1)$ ,  $P(Y = 2)$ ,  $P(Y = 3)$  – вероятность того, что пациент относится к подгруппе 1, 2 и 3 соответственно;

$Z_2$  и  $Z_3$  – это аналитическое выражение уравнений моделей.

Расчеты позволили установить, что риск ОПП повышается при длительности ИК >90 мин., уровне предоперационного гемоглобина <1,5 мг/л, снижении уровня гемоглобина в ходе операции <90 г/л и послеоперационном уровне свободного гемоглобина >1 г/л. Сочетание данных факторов значимо повышало вероятность развития ОПП после операции. Для практического использования оценки вероятности развития персистирующего ОПП предложена простая шкала, включающая всего два показателя (таблица 8).

Таблица 8 – Шкала оценки вероятности персистирующего течения ОПП (на 24 час после ИК)

Показатель	Пределы значений			
Длительность ИК, мин	60-69	70-79	80-89	>90
Концентрация альбумина в моче, мг/л (на 24 ч после операции)	<125	126-155	156-182	>183
<b>Вероятность персистирующего ОПП (более 48 ч) (%)</b>	<b>&lt;40</b>	<b>40-60</b>	<b>60-80</b>	<b>&gt;80</b>

**Влияние ОПП на течение ХБП после ИК:** выздоровление при стойком ОПП, в отличие от латентного и транзиторного течения ОПП, значимо проходило медленнее, в том числе из-за необходимости применения ЗПТ (таблица 9).

Таблица 9 – Влияние выраженности ОПП на течение послеоперационного периода

Подгруппы пациентов	Пребывание в ОРИТ, сутки	Пребывание в стационаре, сутки	Длительность ЗПТ, сутки
№ 1 (без ОПП)	1,4±0,3	12,2±3,5	0 (0)
№ 2, транзиторное ОПП (до 24 ч)	1,7±0,9	12,5±3,3	0 (0)
№ 3, ОПП >24 ч	3,8±2,1 *	15,1±6,5 *	5±1,2 *
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия значимы (p<0,05) в сравнении с 1-й и 2-й подгруппами (1-я и 2-я подгруппы между собой статистически не различались).			



Анализ годовой динамики креатинина с учетом исходной ХБП подтвердил данное заключение (рисунок 1). По истечении года у 5-ти пациентов из 3-й подгруппы имелось прогрессирование ХБП до 4 ст., 2-е из них умерли. Еще двое из этой группы умерли при проявлениях ХБП 3 ст. Из числа пациентов, имевших ХБП 1 ст., умер один, все пациенты с исходной 2-й ст. ХБП выжили. Важно, что у всех умерших после операции было зарегистрировано персистирующее ОПП на ХБП. Таким образом, дополнительное повреждение почек при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся у больных ХБП. Развивающееся в ходе операции гломерулярное повреждение увеличивает потребность в ЗПТ ухудшает показатели годовой смертности.

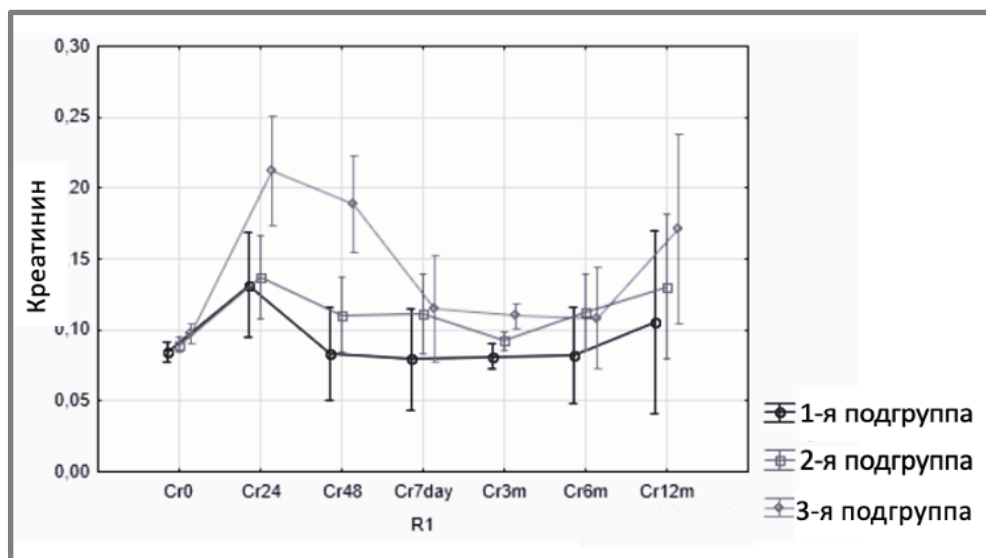


Рисунок 1 – Динамика изменения креатинина в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах в течение года: Cr0 – до операции; Cr24 – через 24 часа после операции; Cr48 – через 48 часов после операции; Cr7day – через 7 дней после операции; Cr3m – через 3 месяца после операции, Cr6m – через 6 месяцев после операции; Cr12m – через 12 месяцев после операции

## ВЫВОДЫ

1. Острое почечное повреждение, согласно критериям KDIGO, развивается примерно у 60% оперированных на сердце пациентов.
2. Исследования уровня креатинина в крови в динамике недостаточно для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек у кардиохирургических больных. У 40% больных оно протекает в латентной форме, выявляемой с помощью биомаркеров тубулярного повреждения. У 26,8% пациентов нарушение функции почек носит транзиторный характер и у 30% – персистирующий. Латентная форма острого повреждения почек может в ближайшем послеоперационном периоде

проявиться клинически (в наших наблюдениях в 20% случаев – 7 из 35 случаев скрытного протекания ОПП)

3. Диагностировать латентное (субклиническое) острое повреждение почек можно с помощью следующих биомаркеров: цистатина С, NGAL,  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\beta_2$ -микроглобулина. Изменение уровня КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G свидетельствует о более тяжелом повреждении нефрона.

4. При латентной форме острого повреждения почек имеет место нарушение функции проксимальных канальцев. Повреждение гломерулярной мембраны ассоциировано с более тяжелыми проявлениями почечной дисфункции. Для транзиторного ОПП характерна селективная протеинурия, персистирующая форма ассоциирована с появлением и неселективной протеинурии.

5. Факторами риска интраоперационного острого повреждения почек являются большая продолжительность искусственного кровообращения, сниженное перфузионное давление, чрезмерная гемодилюция и повышение в крови уровня свободного гемоглобина, особенно при исходно сниженных значениях гаптоглобина. Повышает риск наличие исходной хронической болезни почек, особенно 3-й стадии.

6. Факторы риска одинаково значимы для развития как транзиторных, так и стойких нарушений функции почек в послеоперационном периоде. Алгоритмы, разработанные на их основе, позволяют оценивать траекторию дальнейшего течения острого повреждения почек.

7. Дополнительное повреждение почек, особенно сопровождающееся нарушением функции клубочков, при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся у больных фоновой хронической болезни почек, увеличивает потребность в заместительной почечной терапии и ухудшает показатели годовой смертности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая большую вероятность развития ОПП во время анестезии и операции на открытом сердце и его различную выраженность, после окончания ИК следует проконтролировать функцию почек не только традиционным способом (диурез), но и с помощью биомаркеров. Появление или нарастание в моче уровня цистатина С (либо NGAL) позволит быстро зафиксировать факт тубулярного повреждения, а также выявить латентную форму ОПП. Изменение уровня КИМ-1 укажет на более серьезное нарушение функции нефрона.

2. Алгоритм раннего обнаружения ОПП особенно важно реализовывать у пациентов с исходной ХБП 3 ст., их можно отнести к наиболее уязвимой с этих позиций категории больных.

3. При выявлении в ближайшем послеоперационном периоде признаков ОПП составить ориентировочное представление о траектории его дальнейшего развития

с оценкой вероятности персистирующего течения можно на основании длительности ИК и концентрации альбумина в моче.

4. При выявлении латентной формы ОПП при реализации программы послеоперационной интенсивной терапии следует минимизировать использование средств и методов, способных вызвать дополнительное повреждение почек (вазопрессорная терапия, нефротоксические препараты и пр.), и обеспечить надлежащий мониторинг за функцией почек.

5. Во время анестезии и искусственного кровообращения следует избегать чрезмерной гемодилюции (снижения Нв <90 г/л), контролировать концентрацию свободного гемоглобина (<1 г/л), особенно при исходно низких значениях гаптоглобина (<1,5 мг/л), а также поддерживать СПД >60 мм рт. ст.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе исследования данные могут быть положены в основу дальнейших исследований по обоснованию алгоритмов оценки предоперационного риска ОПП, нефропротекции в периоперационном периоде. При этом особое внимание следует уделить разработке принципов ведения пациентов с латентным острым повреждением почек, особенно имеющим исходно ХБП различной степени выраженности.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полушин, Ю.С. Острое повреждение почек в периоперационном периоде / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 46-54. (ВАК)
2. Полушин, Ю.С. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова, О.В. Галкина // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47. (ВАК, Scopus)
3. Полушин, Ю.С. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова // **Нефрология.** – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 37-45.
4. Полушин, Ю.С. Среднее перфузионное давление при искусственном кровообращении как фактор острого интраоперационного повреждения почек / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, И.В. Бовкун, Р.В. Акмалова, О.В. Галкина // **Вестник хирургии имени И.И. Грекова.** – 2022. – Т. 181, № 6. – С. 43-50. (Scopus)

Автор выражает искреннюю признательность за консультативную помощь, а также содействие в выполнении лабораторных исследований заведующей лабораторией биохимического гомеостаза НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова к.б.н. О.В. Галкиной, заведующей отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана к.б.н. Е.В. Вербицкой.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИК	– искусственное кровообращение
ОПП	– острое повреждение почек
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСК	– объемная скорость кровотока
САД	– среднее артериальное давление
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СПД	– среднее перфузионное давление
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦВД	– центральное венозное давление
KDIGO	– международная организация по улучшению исходов заболеваний почек
КИМ-1	– молекула повреждения почки-1
NGAL	– человеческий нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин