

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОКОЛОВ

Дмитрий Васильевич

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРУЕМЫХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВОООБРАЩЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Общие сведения об остром повреждении почек	12
1.2 Постперфузионное острое повреждение почек	15
1.3 Диагностика острого почечного повреждения	23
1.4 Заключение	36
Глава 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
3.1 Частота развития острого повреждения почек (по KDIGO)	49
3.2 Роль биомаркеров в диагностике острого повреждения почек	51
3.3 Оценка роли факторов, связанных с искусственным кровообращением, в развитии острого повреждения почек	63
3.4 Оценка факторов риска развития острого повреждения почек с учетом его тяжести и уровня биомаркеров	70
3.5 Оценка прогностической значимости факторов риска и биомаркеров	77
3.6 Исходы	90
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Каждый год в мире проводится более 2 миллионов кардиохирургических операций, которые нередко (от 5% до 42%) осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП) [13, 169]. ОПП, связанное с оперативным вмешательством на открытом сердце, является вторым по частоте после сепсис-ассоциированной почечной дисфункции [30]. Оно сопряжено с высокой вероятностью осложнений и смертности, с увеличением продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ и в целом в лечебном учреждении, а также с ростом затрат на лечение [29]. Риск смерти у таких больных остается повышенным в течение 10 лет после эпизода ОПП даже при полном восстановлении функции почек [13].

Гипоперфузия почек – часто встречаемое явление при кардиохирургических операциях. Она может быть следствием воздействия комплекса факторов общей анестезии и искусственного кровообращения [1, 4, 124]. В послеоперационном периоде триггером острой дисфункции почек также часто является сниженный сердечный выброс [10, 60]. Длительная ишемия на фоне гипоперфузии в конечном итоге приводит к некрозу тубулярного эпителия и острой тубулярной дисфункции [48, 144, 168]. Внутрисосудистый гемолиз во время ИК сопровождается повышением уровня свободного гемоглобина [165], который также оказывает значительное влияние на повреждение тубулярного эпителия посредством повышения связывания оксида азота, основного микроциркуляторного вазодилатирующего агента, что ухудшает перфузию почек вследствие усиленной вазоконстрикции [75]. Определенную роль в развитии кардиохирургического ОПП играет и увеличение при гемолизе концентрации в крови свободного железа, которое нарушает клеточную пролиферацию и запускает перекисное окисление липидов и белков [70]. Однако, несмотря

на большое число исследований, генез послеоперационной почечной дисфункции по-прежнему является предметом дискуссий. Идентификация причин риска ее развития – важный фактор для выработки превентивных мер по снижению вероятности появления/усугубления острой дисфункции почек.

Степень разработанности темы исследования

Острое нарушение функции почек – частое осложнение у пациентов, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству с применением искусственного кровообращения [28, 93]. Было показано, что к важным факторам риска его развития в послеоперационном периоде следует относить интраоперационную гипотензию, анемию, гемолиз, адекватность волемической терапии и саму по себе продолжительность использования экстракорпорального контура [166, 172]. Однако единых и общепризнанных подходов к нефропротекции при искусственном кровообращении так и не выработано. Более того, концептуальные изменения в диагностике и стратификации почечной дисфункции с отказом от понятия «недостаточность» обуславливают необходимость повторной оценки как частоты имеющего более широкую трактовку «повреждения» почек при таких операциях, так и к изучению приводящих к нему причин. Внедрение в практику различных биомаркеров дает возможность максимально рано выявлять повреждения нефрона, однако применительно к операциям кардиохирургическим однозначная информация о том, какие именно его отделы повреждаются и под воздействием каких факторов, отсутствует. Результаты имеющихся исследований, а также систематических обзоров и мета-анализов в отношении подходов к методике проведения искусственного кровообращения также весьма противоречивы [28, 172]. 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.

Цель исследования

Проанализировать частоту, причины, проявления и исходы острого повреждения почек при анестезиологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением и разработать критерии оценки вероятности транзиторного и персистирующего его течения.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту выявления послеоперационного острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов, оперируемых с использованием искусственного кровообращения, с учетом критериев KDIGO (2012 г.).
2. Выявить частоту скрытого (латентного) острого повреждения почек у этой категории пациентов, а также транзиторных и стойких (по KDIGO) проявлений почечной дисфункции.
3. Оценить значение биомаркеров (цистатина С, NGAL, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина, КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G) для диагностики латентной формы острого почечного повреждения.
4. Изучить, какие отделы нефрона (клубочки, канальцы) повреждаются во время анестезии и искусственного кровообращения, и как это влияет на выраженность и течение острого повреждения почек.
5. Оценить роль в развитии явной и скрытой дисфункции почек факторов, связанных с искусственным кровообращением.
6. Изучить информационную значимость факторов риска развития как транзиторного, так и персистирующего острого почечного повреждения.
7. Проанализировать влияние интраоперационного острого почечного повреждения на траекторию течения исходной хронической болезни почек.

Научная новизна исследования

1. С использованием периоперационного мониторинга концентрации в крови функционального биомаркера острого повреждения почек креатинина (критерии KDIGO) подтверждено, что частота встречаемости острого почечного повреждения после кардиохирургических вмешательств достигает 60%.
2. Установлен факт латентной (без явных клинических проявлений) формы острого почечного повреждения (у примерно 40% пациентов), которое в послеоперационном периоде может манифестировать. Показано, что примерно в половине случаев острое почечное повреждение, установленное на основании критериев KDIGO, является транзиторным, а еще в 50% – персистирующим.
3. Выявлено, что при латентной форме острого повреждения почек 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 искусственного кровообращения, сниженное перфузионное давление) на развитие персистирующего острого почечного повреждения при операциях на сердце влияют гемодилюция менее 90 г/л и гемолиз с уровнем свободного гемоглобина более 1 г/л при исходно сниженном гаптоглобине менее 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 хронической болезни почек, увеличивает потребность в заместительной почечной терапии и показатели годовой смертности.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Показана не только большая частота явного острого повреждения почек у кардиохирургических больных, оперируемых под общей анестезией с применением искусственного кровообращения, 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. Во избежание этого в тактике послеоперационного ведения следует предусматривать позиции, направленные на нефропротекцию.
2. Уточнена роль биомаркеров в диагностике почечного повреждения. Показано, что оценка изменений цистатина С и NGAL позволяет быстро зафиксировать факт тубулярного повреждения и выявить латентную форму острого почечного повреждения. Динамика концентрации КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G является отражением повреждения клубочков и сочетается с изменениями уровня в крови креатинина. Данное обстоятельство позволяет рационализировать тактику лабораторной диагностики дисфункции почек.
3. Оценка информационной значимости интраоперационных факторов риска почечного повреждения показала, что у пациентов с исходной хронической болезнью почек, особенно при предполагаемой большой продолжительности искусственного кровообращения (более 90 мин), необходимо обращать внимание не только на уровень перфузионного давления, но и на степень неизбежно возникающего гемолиза (по уровню свободного гемоглобина), уровень гемодилюции, а также исходные показатели гаптоглобина крови.
4. Доказано, что дополнительное повреждение почек при оперативных вмешательствах на сердце ухудшает последующее течение имеющейся исходно у больных хронической болезни почек («ОПП на ХБП»), увеличивает потребность в заместительной почечной терапии и показатели годовой смертности. Данное обстоятельство фиксирует внимание

на социально-значимых аспектах проблемы и свидетельствует о необходимости совершенствования системы мониторинга почечной функции в ходе анестезии с искусственным кровообращением, а также в ближайшем послеоперационном периоде, и усовершенствования подходов к нефропротекции в алгоритмах интра- и послеоперационной интенсивной терапии.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование, на первом этапе которого оценивались частота и выраженность ОПП у кардиохирургических пациентов, оперированных с искусственным кровообращением, с использованием критериев KDIGO (по креатинину) и биомаркеров почечного повреждения. На основании полученных данных выделено латентное, транзиторное и персистирующее течение ОПП. В рамках последующего ретроспективного анализа применительно к этим вариантам с помощью методов математического анализа проведено изучение значимости различных факторов, связанных с анестезией и ИК, которые могут привести к интраоперационному повреждению почек, с разработкой модели оценки вероятности как транзиторного, так и персистирующего ОПП. Проанализировано, какие отделы нефрона (клубочки, канальцы) повреждаются во время анестезии и искусственного кровообращения, и как это влияет на выраженность и течение острого повреждения почек. В результате наблюдения за пациентами в течение последующего года после операции (3-й, 6-й и 12-й месяцы) оценена степень влияния острого дополнительного интраоперационного повреждения почек на течение имевшейся у больных хронической болезни почек. 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, α_1 -микроглобулин и β_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.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, современными методами исследования и статистического анализа, теоретическим обоснованием полученных результатов. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены на V Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов и Нейрошколы (08 декабря 2022 года, Санкт-Петербург); IV Всероссийском Конгрессе с международным участием Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (12-14 мая 2022 года, Санкт-Петербург); Cleveland Clinic Critical Care Congress SCCM (11-12 марта 2023 года, Абу-Даби).

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.

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 и проведена статистическая обработка, проведен анализ и оформление результатов исследования.

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

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы включающего 172 источника, из них 4 отечественных и 168 иностранных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками.

Глава 1

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРУЕМЫХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие сведения об остром повреждении почек

По данным A.J. Lewington et al., частота острого нарушения функции почек составляет от 20 до 200 случаев на 1 млн. населения [93], а среди пациентов лечебных учреждений – от 7 до 18%. Около 2 млн. человек умирает ежегодно по всему миру, у многих развивается хроническая болезнь почек, требующая проведения программного гемодиализа, что сопровождается экономическими и социальными издержками как для пациента, так и в целом для государства [11]. У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии проблемы с системой выделения встречаются особенно часто. По сводным данным R. Bellomo et al. [12], острое повреждение почек в ОРИТ фиксируется у 35-75% пациентов, частота его развития не имеет тенденции к снижению. Согласно исследованию AKI-EPI, в 41,8% случаев ОПП ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [61], увеличение частоты которых наблюдается повсеместно. В связи с этим внимание к данному направлению не только не снижается, но и прогрессивно возрастает.

Синдром почечной недостаточности известен уже более двух столетий (впервые “*ischuria renalis*” с неспособностью почек выделять мочу была описана W. Heberden в 1802 г.) [69], а само понятие острой почечной недостаточности введено в практику более полувека назад (в 1951 г.) американским физиологом H.W. Smith [141]. Несмотря на это, специалисты разного профиля лишь недавно смогли прийти к консенсусу по отношению к трактовке нарушений функции почек.

Необходимость этого диктовалась тем, что термин «ОПН» концентрировал внимание специалистов на уже свершившемся факте. Он, по сути, исключал подход к целостному пониманию взаимосвязи факторов риска, причин самого повреждения и его последствий. В 2000 г. по инициативе С. Ronco, J. A. Kellum, R. Mehta создана организация «ADQI» (Acute Dialysis Quality Initiative), которая предложила новую классификацию ОПН – «RIFLE» [17]. Она опиралась на повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение темпа диуреза и предусматривала стадийность формирования почечной дисфункции: R – Risk (риск), I – Injury (повреждение), F – Failure (недостаточность), L – Loss (потеря функции), E – End Stage Kidney Disease (терминальная почечная недостаточность – ТПН). Данная классификация, однако, также подверглась критике. Много вопросов вызвало наличие в ней классов R (риск) и E (ТПН), поскольку риск развития патологического состояния – не само это состояние, а ТПН (класс E) – исход, а никак не сама ОПН. Эти и некоторые другие соображения побудили к продолжению модификации классификационной системы острой патологии почек. В сентябре 2004 г. было предложено отойти от понятия «ОПН» и шире смотреть на проблему нарушения почечной функции, ориентируясь на новую концепцию – концепцию «острого повреждения почек» (AKI/ОПП). Тогда же была создана группа экспертов различных специальностей «AKIN» (Acute Kidney Injury Network), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы острого почечного повреждения (ОПП). Группа «AKIN» сформулировала следующее представление об остром повреждении почек, которое в настоящий момент является определяющим: «быстрое снижение функции почек (в течение 48 ч), проявляющееся в нарастании абсолютных значений креатинина сыворотки крови на 26,5 мкмоль/л или более; относительном повышении концентрации креатинина, равном или превышающим 50% (т.е. в 1,5 раза) по сравнению с исходным уровнем, либо при наличии документированной олигурии при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч». Она также предложила новые критерии диагностики стадий дисфункции почек [15], которые после небольшой редакции специалистами KDIGO (Kidney

Disease Improving Global Outcomes) были внедрены в практику (таблица 1) [88]. В 2017 году в рамках 16-го заседания рабочей группы ADQI окончательно сформулировано представление о почечной дисфункции как постоянно прогрессирующем (при отсутствии эффекта от лечения) процессе (континууме), который начинается с острого почечного повреждения, затем (через 7 суток) сменяется сначала острой, а впоследствии (через 90 суток) и хронической болезнью почек [8].

Таблица 1 – Стадии острого повреждения почек (по KDIGO)

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,5$ мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии ИЛИ у больных < 18 лет, снижение СКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа ИЛИ анурия в течение ≥ 12 часов

Таким образом, фактически только в период с 2012 по 2017 год представление об острой почечной недостаточности окончательно уступило место острому почечному повреждению со значительным расширением сути последнего понятия.

1.2 Постперфузионное острое повреждение почек

Острое повреждение почек является распространенным и серьезным осложнением кардиохирургических операций [51]. Оно может наблюдаться более чем у 40% взрослых и в 1-5% случаев обуславливать применение заместительной почечной терапии [130]. Показано, что у таких пациентов даже небольшое (на 20-25% по сравнению с исходным дооперационным уровнем) повышение креатинина связано с более длительным лечением пациентов в ОРИТ и с неблагоприятным исходом [104, 146]. Летальность у кардиохирургических пациентов с тяжелым ОПП, требующим ЗПТ, может достигать 60% [134].

Природа ОПП после кардиохирургического вмешательства многофакторная. Длительность ИК является одним из факторов риска повреждения почек; любые интраоперационные сложности, удлиняющие проведение ИК, ведут к повышению частоты ОПП [83, 132]. Нефизиологичный кровоток, снижение тонуса сосудов в ходе ИК снижают почечную перфузию на 30%, что в итоге может привести к развитию синдрома ишемии-реперфузии непосредственно в почках [84]. Известно об одновременном повышенном формировании микротромбов, поскольку частицы менее 40 мкм слабо фильтруются в контуре ИК, что может непосредственно способствовать тромбообразованию в почечных капиллярах. При прямом контакте крови с искусственными поверхностями активируется системный воспалительный ответ, также ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией почечных капилляров [111]. Развитие ОПП может быть обусловлено и влиянием экзогенных и эндогенных токсинов, метаболических и воспалительных факторов, оксидативным стрессом, вызванным операцией.

По мнению многих авторов, независимыми факторами риска ОПП в послеоперационном периоде следует также считать пожилой возраст, женский пол, хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, экстренный характер кардиохирургического вмешательства, поражение периферических артерий, повторное кардиохирургическое вмешательство,

сахарный диабет с потребностью инсулинотерапии, исходную дисфункцию почек со снижением установленной СКФ <60 мл/минуту, повышением уровня сывороточного креатинина более 0,176 ммоль/л), хроническую обструктивную болезнь легких, интраоперационное использование аprotинина [5, 23, 31, 51, 149].

Важная роль в развитии почечной дисфункции отводится предоперационной анемии (уровень гемоглобина менее 125 г/л). Есть данные, отражающие связь исходной анемизации с высоким риском послеоперационного ОПП вследствие ишемии почек на фоне дополнительной интраоперационной кровопотери и дилуции при проведении экстракорпорального кровообращения [86].

Интраоперационная анемия на фоне гемодилюция является независимым фактором риска послеоперационной острой дисфункции почек, о чем свидетельствуют данные Toronto General Hospital [147]. Снижение уровня гемоглобина более 50% от исходного значительно увеличивает риск послеоперационного ОПП. Многоцентровое исследование, проведенное в Испании, указало не только на важность степени анемии, но и на ее длительность [117].

Рекомендации испанских кардиоанестезиологов указывают на необходимость проводить гемотрансфузию при уровне гемоглобина менее 70 г/л [9]. В то же время 20-й консенсус ADQI, посвященный острому кардиохирургическому повреждению почек (КХ-ОПП), вообще рекомендовал избегать гемодилюции [28]. В рекомендациях ассоциации американских торакальных хирургов и кардиоанестезиологов (STS/SCA) от 2021 г. до сих пор нет четких предложений по стратегии поддержания целевого уровня гемоглобина интраоперационно, в то же время в послеоперационном периоде не рекомендовано переливание донорских эритроцитов при уровне гемоглобина более 100 г/л (класс доказательности III) [143]. Данный относительно низкий уровень оценки целесообразности поддержания гемоглобина оправдывался высоким риском послеоперационного ОПП, связанного с гемотрансфузией, что основывалось на результатах нескольких исследований TRICS-III и TITRe2,

проведенных на больших популяциях пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству [94, 131]. Однако ни исследование TRICS-III, ни TITRe2 не выявили повышения частоты послеоперационного ОПП при определении в качестве показаний к переливанию крови уровней гемоглобина 75 и 95 г/л. Тем не менее, в обоих исследованиях отмечена большая частота переливания эритроцитов в группе с либеральным подходом для поддержания «базового уровня» гемоглобина. Так, например, в TRICS-III он определялся как 87 г/л, что в итоге не ассоциировалось с высокой разницей в частоте ОПП и потребностью в заместительной почечной терапии.

Вопрос о конкретном уровне гемоглобина, который необходимо поддерживать во время ИК с целью снижения частоты послеоперационного ОПП, до сих пор остается открытым.

Тканевая гипоперфузия и гипоксия – независимые факторы острой почечной дисфункции. Несмотря на то, что почки получают достаточно большое количество крови на грамм ткани, они являются весьма чувствительными к ишемическому повреждению. Метаболические потребности активной канальцевой реабсорбции и шунтирующий характер почечной микроциркуляции делают почечную паренхиму довольно уязвимой на фоне относительно низкого парциального давления кислорода (10-20 mm Hg) [81]. В то же время рекомендации по параметрам проведения ИК с целью предупреждения ОПП неоднозначны. Так, европейская ассоциация кардиохирургов (EACTS/ЕАСТА/ЕВСР) отмечает необходимость поддержания САД на уровне от 50 до 80 мм рт. ст., испанские кардиоанестезиологи – более 70 мм рт. ст. [9], а ведущие специалисты-нефрологи – >75 мм рт. ст. [28, 151, 172].

Таким образом, задача по уточнению целевых значений мониторируемых во время искусственного кровообращения параметров с целью снижения частоты послеоперационного ОПП имеет большое значение. Поддержание оптимального уровня САД не только в наиболее травматичном интраоперационном периоде, но и в течение всего периоперационного периода является важным компонентом нефропротекции [24, 78].

Исследования показали важность поддержания определенного потока крови для обеспечения определенного уровня доставки кислорода к тканям (DO_2). Целенаправленная стратегия тканевой перфузии с поддержанием при проведении ИК $\text{DO}_2 > 300$ мл при САД > 70 мм рт. ст. и нулевом водном балансе на фоне ультрафильтрации была ассоциирована со значительным снижением ОПП к 72 часу после операции [115].

Интраоперационная нестабильность гемодинамики, которую невозможно компенсировать ауторегуляторными почечными механизмами, может вызывать гипоперфузию почек с гипоксией почечной паренхимы. Этот эффект может усиливаться при одновременно нарастающей анемии вследствие гемодилюции во время или после ИК. Любое нарушение баланса доставки/потребления кислорода может играть ключевую роль в развитии ОПП. До настоящего момента точно не определено, что же вызывает почечное повреждение: синдром ишемии-реперфузии с образованием свободных перекисных радикалов или само нарушение циркуляции [140].

Определенную связь центрального венозного давления с почечной дисфункцией продемонстрировали экспериментальные модели на животных [27, 170]. Потенциальные механизмы заключаются в нарастании давления в системе почечных вен, что приводит к компрессии канальцев, снижению фильтрационного градиента клубочков и СКФ. Еще 150 лет назад С. Ludvig et al. продемонстрировали снижение диуреза при повышении давления в почечных венах [97]. Гистологические данные показали облитерацию дистальных отделов канальцев расширенными венами. В 1931 г. F. Winton et al. в модели на животных выявили снижение почечного кровотока на фоне повышенного давления в почечных венах [170].

Клинические исследования на пациентах кардиологического профиля также подтвердили взаимосвязь между ЦВД и ОПП [45]. Одной из находок в ходе анализа результатов исследования ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), проведенного среди пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью,

была высокая ассоциация повышенного давления в правом предсердии сердца с дисфункцией почек [34]. Другое исследование, проведенное на 145 пациентах с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, подтвердило прямую ассоциацию ЦВД с частотой ОПП: при ЦВД >16 мм рт. ст. и >24 мм рт. ст., частота ОПП достигала 59% и 75% соответственно [82]. Другие показатели гемодинамики не показали такой же взаимосвязи. В кардиохирургии, где системный венозный застой является отличительной чертой пациентов с поражением правых камер сердца, ОПП также является частым осложнением [45]. J.B. Williams et al. при анализе 1 497 пациентов с фракцией выброса левого желудочка $<40\%$ или возраста >65 лет показали, что каждое последующее увеличение ЦВД на 5 мм рт. ст. после 9 мм рт. ст. существенно увеличивало риск развития ОПП [36].

Однако рядом мета-анализов продемонстрирована бесполезность использования ЦВД в качестве параметра оценки волемии [62]. Следует признать, что в конечном итоге и САД, и ЦВД действительно слабо описывают механизм перфузии, хотя с позиции известной теории Старлинга их результирующая влияет на обмен жидкости между капилляром и интерстицием при постоянстве онкотического давления. В связи с этим именно среднее перфузионное давление ($\text{СПД} = \text{САД} \text{ мм рт. ст.} - \text{ЦВД} \text{ мм рт. ст.}$) может быть показателем, способным отразить процессы тканевой перфузии, и это показано в ряде исследований. Так, у пациентов с $\text{СПД} \leq 59 \text{ mm Hg}$ и ОПП I стадии по KDIGO отмечалась высокая прогрессия ОПП до III стадии [114].

ИК часто связывают с гемолизом и высвобождением свободного гемоглобина, который ведет к прямому повреждению эпителия нефрона и эндотелиальных клеток сосудистой стенки [68, 70, 109]. Гемолиз в ходе ИК зачастую неизбежен из-за механического контакта эритроцитов с искусственными поверхностями или воздухом, что может усиливаться длительной гипотермией (порой ниже 18°C). Высвобождение свободного железа сопровождается выраженной вазоконстрикцией на фоне захвата свободным гемоглобином оксида азота. Данные исследований пациентов после кардиохирургических вмешательств

указывали на более высокую частоту ОПП в группах с более высоким уровнем свободного гемоглобина в плазме [119]. Более того, свободный гемоглобин и особенно свободное железо повышают продукцию перекисных радикалов при преимущественной элиминации через почки [68]. Свободное железо приводит к формированию гидроксильного радикала и перекисному окислению липидов. В нейтральной или щелочной среде свободное железо преобразуется в нерастворимый гидроксид железа со снижением выработки гидроксильного радикала [119].

Свободный гемоглобин активирует выработку гем-оксигеназы-1 (НО-1). Она разрушает свободный гемоглобин, и это, как показано в эксперименте, высоко ассоциировано с ОПП. Прямая зависимость между длительностью ИК, гемолизом, повышением НО-1 выявлена и в клинике у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств [70].

Свободный гемоглобин также в 600 раз быстрее способен захватывать оксид азота, выделяющийся из эндотелиальных клеток, чем гемоглобин в составе эритроцитов. Это может приводить к вазоконстрикции, снижению перфузии, активации тромбоцитов, повышению эндотелина-1 и ОПП [33].

Описана прямая связь между наличием в крови свободного гемоглобина и ИК-ассоциированной пигментной нефропатии у пациентов, оперируемых на сердце. Появление его связано с механическим повреждением эритроцитов (так называемый *shear stress*) при контакте с искусственными поверхностями контура искусственного кровообращения (трубки, фильтры, воздушная камера оксигенатора), а также коннекторами, и вследствие работы роликовых насосов [73].

Уровень свободного гемоглобина, превышающий обычные значения в десятки раз, зафиксирован у пациентов в ходе и через несколько часов после ИК [123] даже несмотря на относительно небольшую длительность ИК (до 85 мин). Любое увеличение продолжительности искусственного кровообращения усиливает его гемолитический эффект и сопровождается нарастанием степени

ОПП [65]. Развитие острой почечной дисфункции при введении в кровь свободного гемоглобина подтверждено в исследованиях на животных [35, 73].

Превращение гемоглобина в метгемоглобин – важное звено в формировании пигментной нефропатии. В кислой среде мочи этот процесс заметно усиливается. Метгемоглобин осаждается в дистальных канальцах с формированием слепков, вызывающих обструкцию канальцев и нарушение процессов фильтрации. В то же время сама по себе канальцевая обструкция способствует увеличению процессов эндоцитоза свободного гемоглобина клетками проксимального канальца, что впоследствии приводит к тубулярному некрозу. Этот процесс значительно усиливается на фоне синдрома ишемии-реперфузии с микрообструкциями почечных капилляров. Ведение ощелачивающих растворов во время гемоглобинурии способствовало ощелачиванию мочи со снижением интенсивности формирования метгемоглобиновых слепков и признаков тубулярного некроза, а также частоты ОПП в экспериментах на животных [91].

Помимо канальцевой обструкции при пигментной нефропатии у пациентов при кардиохирургическом вмешательстве может происходить повреждение структур почек при высвобождении железа из свободного гемоглобина и миоглобина. Гемоглобин и миоглобин имеют в целом сходную химическую структуру: в центре белков гемической группы располагается молекула двухвалентного железа (Fe^{2+}), но в отличие от миоглобина гемоглобин состоит из 4-х пар белковых цепей и гемических групп, тогда как миоглобин – из 1-й пары. Способность гемической группы высвобождать свободный ион железа, имеющий нефротоксичные свойства, определяют острую дисфункцию почек на фоне гемо- или миоглобинурии. В ходе ИК внутрисосудистый гемолиз обуславливает выраженную гемоглобинурию, значительно превышающую экскрецию миоглобина из раневой поверхности.

В целом организм человека обладает способностью справляться с гемолизом. Так, при механическом разрушении эритроцитов при ИК свободный гемоглобин высвобождается в плазму, где он при соединении с гаптоглобином

формирует комплекс, который, минуя почки, метаболизируется в печени [119]. Таким образом, в обычных условиях свободного гемоглобина не существует в плазме. В случае, когда количество свободного гемоглобина превышает связывающую емкость гаптоглобина, свободный гемоглобин, попадая в плазму, захватывает молекулы оксида азота, вырабатываемые эндотелиальными клетками, тем самым влияя на регуляцию сосудистого тонуса [74]. При фильтрации через клубочки он попадает в мочу, вызывая выработку свободных перекисных радикалов, что приводит к острому тубулярному некрозу с десквамацией почечного эпителия и обструкцией почечных канальцев [111]. Таким образом, гемолиз и гемоглобинурия могут внести свой вклад в формирование острого повреждения почек.

Известно, что во время искусственного кровообращения происходит стимуляция нейтрофилов с продукцией свободных перекисных радикалов, а также медиаторов системного воспалительного ответа (TNF α и IL-6), способных привести к формированию острого тубулярного некроза [66, 87, 118]. Однако мета-анализ, направленный на изучение снижения воспаления и уровня свободных перекисных радикалов при применении N-ацетилцистеина и дексаметазона, не показал их нефропротективного эффекта [59].

Само по себе высвобождение свободного гемоглобина может быть ассоциировано с активацией системного воспаления через TLR 4-типа рецепторы [76]. Вместе с тем изучение механизмов развития эндотелиальной дисфункции показало, что индуцирование в ходе развертывания системного воспалительного ответа выработки тромбина сопровождается его прямой активностью в качестве хемоаттрактанта для лейкоцитов, моноцитов и мастоцитов [92]. Это сопровождается повышением периферического сосудистого сопротивления, активацией тромбоцитов, нарушением процессов коагуляции, что может привести к ухудшению почечного кровотока.

Больные с кардиологическими проблемами часто используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС),

которые также могут способствовать развитию ОПП в периоперационном периоде [28].

Известны попытки разработки методик объективизации оценки риска развития послеоперационного ОПП – шкала Кливлендской Клиники, шкала Мехты и упрощенная шкала ренального индекса. Однако они основаны на косвенных параметрах, повышающих риск тяжелого ОПП в предоперационном периоде. Способы же комплексной оценки значимости конкретных интраоперационных показателей с учетом угрозы ОПП до сих пор не разработаны [5, 23].

Кроме того, при знакомстве с литературой было обращено внимание на то обстоятельство, что значительная часть исследований по частоте развития почечной дисфункции после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением и ее причинам было выполнено до 2012 года, т.е. до формирования окончательных представлений о сути острого почечного повреждения как термина и патологического состояния.

1.3 Диагностика острого почечного повреждения

Диагностика ОПП в настоящее время основана исключительно на повышении уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза. Однако известно, что сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, нечувствителен к острым изменениям функции почек [113]. Более того, концентрация креатинина в сыворотке крови точно не отражает скорость клубочковой фильтрации и тем более не указывает на локус и степень повреждения канальцев или клубочков [167]. То же самое относится и к послеоперационной олигурии, которая может быть обусловлена как повреждением нефрона, так и действием других факторов.

Скорость клубочковой фильтрации является общепринятым показателем, отражающим функцию почек. Нормальный уровень СКФ отражает эволюемическое состояние и, соответственно, нормальное распределение жидкости между компартментами (внутрисосудистым, интерстициальным, внутриклеточным). Объем циркулирующей крови, отражающий состояние внутрисосудистого компартмента, является наиболее динамично меняющимся параметром, регулируемым СКФ. Взаимозависимость ОЦК и СКФ давно описана. Поддержание нормального ОЦК, как важнейшего фактора в системе кровообращения, у пациентов с предшествующей историей ХБП и компрометированной СКФ превращается в важную задачу на фоне развивающейся острой интраоперационной дисфункции почек. В настоящее время разработка методики оценки реальной СКФ при ИК, позволяющей онлайн оценивать функцию почек, является предметом активного поиска в среде специалистов.

Еще в 1926 году P. Rehberg предложил оценку клубочковой фильтрации на основе оценки клиренса креатинина. В исследовании G. Chertow et al. было установлено, что повышение креатинина в сыворотке $>26,5$ мкмоль/л ассоциировалось с повышением летальности [14]. Похожие результаты получены A. Lassnigg et al. на когорте кардиохирургических пациентов, у которых повышение уровня сывороточного креатинина $>44,2$ мкмоль/л также было ассоциировано с более высокой смертностью. Причины смертности, связанные со столь незначительным повышением уровня сывороточного креатинина, объясняются нарастанием перегрузки жидкостью, задержкой уремических токсинов, ацидозом, электролитными нарушениями, повышением риска инфекционных осложнений и анемией на фоне ухудшения функции почек [104]. Степень снижения скорости клубочковой фильтрации ассоциирована с более тяжелыми осложнениями.

Сывороточный креатинин является метаболитом креатина – молекулы, синтезируемой в печени, поджелудочной железе и почках из аминокислот глицина и аргинина, и используемой как быстромобилизуемый источник энергии

в скелетных мышцах. Выработка креатинина определяется выработкой креатина в печени, поджелудочной железе и почках, а также от потребленного креатина (употребление красного мяса) и работой мышц. Обладая молекулярной массой 113 кДа, креатинин свободно фильтруется клубочками. В обычных условиях креатинин вырабатывается в довольно константных количествах, выделение креатинина также константно.

Оценка динамики уровня креатинина в сыворотке крови лежит в основе диагностики и классифицирования ОПП по RIFLE, AKIN и KDIGO. Однако роль креатинина как маркера почечной функции имеет ряд ограничений. Например, его концентрация в сыворотке начинает повышаться спустя 24-72 часа после снижения СКФ, что само по себе откладывает по времени определение дисфункции почек после повреждения. Более того, у пациентов в критическом состоянии снижение мышечной массы может приводить к снижению уровня сывороточного креатинина, что сказывается на отражении реальной скорости клубочковой фильтрации. Препараты (например, циметидин, триметоприм и др.), конкурирующие с креатинином за тубулярную секрецию, могут увеличивать его сывороточную концентрацию. Также повышенные концентрации билирубина или некоторых препаратов могут искажать результаты лабораторного определения креатинина, основанного на реакции окрашивания Яффе. На фоне гиперволемии также может ложно снижаться концентрация сывороточного креатинина [50]. Так, например, Fluid and Catheter Treatment Trial [63] выявило снижение определения ОПП у пациентов с гиперволемией на 18%. Еще одно важное ограничение основанного на креатинине определения ОПП – необходимость знать исходное значение креатинина пациента, что не всегда представляется возможным.

Кроме того, основанное на креатинине определение острой дисфункции почек не учитывает имеющиеся функциональные резервы почек. Это затрудняет оценку распространенности повреждения нефронов у пациентов с сохранным функциональным резервом почек или с имеющимся ХБП [139]. В конечном итоге креатинин не дает никакой информации о самом процессе повреждения, не позволяя различить фазы прогресса или восстановления. Также существующие

формулы СКФ неприменимы с точки зрения определения функции почек при остром их повреждении.

Недостатки определения ОПП на основании оценки динамики креатинина при кардиохирургических операциях хорошо исследованы [57, 77, 121, 166], и именно эти обстоятельства подтолкнули специалистов к поиску более информативных биомаркеров ОПП [112].

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL). Человеческий нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) – белок с молекулярной массой 25 кДа, изначально определенный как ассоциированная часть желатиназы в специфических гранулах нейтрофилов [125]. NGAL синтезируется в короткий период созревания нейтрофилов в костном мозге, но также может вырабатываться в эпителиальных клетках под воздействием воспалительных факторов или при злокачественном новообразовании. Суперсемейство липокалинов включает белки, состоящие из 9-ти нитей, свернутых в трубку, окружающих в своей третичной структуре чашечку. Чашечка связывает и транспортирует легкие низкомолекулярные соединения. NGAL связывает сидерофор (энтерохелин) и обладает высокой аффинностью к свободному железу. Выводы некоторых исследований указывают на протективную роль NGAL при высвобождении свободного железа: таким путем клетки экспрессируют липокалин с целью защиты клеток нефрона от перекисного окисления в присутствии каталитического железа [106].

J. Cowland и N. Borregaard выявили различные степени экспрессии гена, кодирующего NGAL в разных тканях организма, включая матку, предстательную железу, слюнные железы, легкие, трахею, желудок, толстую кишку и почки [47]. Десятикратное повышение экспрессии гена, кодирующего NGAL, в течение нескольких часов было определено у мышей после моделированного ишемического почечного повреждения [148]. Несмотря на то, что введенный экзогенный NGAL показал нефропротективные свойства у мышей после моделированного ишемического почечного повреждения, блокирование гена липокалина-2 не привело к увеличению у мышей частоты ОПП на фоне синдрома

ишемии-реперфузии [107]. Проспективное исследование у детей, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству с использованием ИК, повышенный уровень мочевого NGAL выявил хорошую предиктивность ОПП гораздо раньше (на 1-3 суток), нежели креатинин. Подобное исследование показало, что повышение мочевого NGAL через несколько часов после ИК было гораздо значительнее у пациентов с признаками ОПП, установленного с учетом повышенного уровня креатинина [108]. Однако уровень NGAL в сыворотке крови повышается во время воспалительных процессов и появляется в моче на фоне увеличенной фильтрации [137]. Отсюда специфичность NGAL снижается у пациентов с сепсисом.

Хорошую диагностическую силу NGAL продемонстрировал в изучении различных популяций у взрослых пациентов в критическом состоянии: как перенесших ИК, так и на фоне системного воспалительного ответа – AUC диапазон от 0,71 до 0,85 [145, 162]. Причем NGAL показывал свою эффективность в первые часы поступления пациентов из операционной. Точность диагностики при этом не связывалась с исходной предоперационной дисфункцией почек. Так, исследования показали, что констатация ОПП по NGAL по сравнению с ориентацией на подъем уровня креатинина осуществляется на 20 часов быстрее у пациентов с предоперационной нормальной функцией почек и на 6 часов быстрее у пациентов с предшествующим ХБП [105]. Значимость NGAL в отношении прогноза летальности, однако, оспаривается. Так, например, исследование С. Albert et al. [159] предположило, что NGAL может свидетельствовать только лишь о дисфункции почек после кардиохирургического вмешательства. Данные J. Biernawska et al. [32] показали отсутствие связи NGAL с 30-ти дневной и 5-ти летней летальностью [171].

Молекула повреждения почки-1. Молекула повреждения почки-1 (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1) представляет собой мембранный гликопротеин I типа, содержащий иммуноглобулин-подобный домен из 6 молекул цистеина и муциновый домен, располагающийся внеклеточно. Установлено повышение экспрессии генов, кодирующих KIM-1 в почках после эпизода ишемии. Также

после повреждения происходит отделение внеклеточного домена KIM-1 с поверхности клеток эпителия проксимального канальца, который можно определить в моче с помощью иммуноферментного анализа [89]. KIM-1 показал высокую чувствительность и наиболее раннюю специфичную предиктивность повреждения проксимального канальца в проведенном недавно систематическом обзоре в сравнении с многими другими маркерами [152]. W. Han et al. продемонстрировали значительную экспрессию KIM-1 в почечных биоптатах у пациентов с ишемическим тубулярным некрозом до появления признаков слущивания эпителия в моче [157]. O. Liangos et al., изучая биомаркеры KIM-1 и NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase) у 201 пациентов с ОПП, пришли к выводу, что KIM-1 являлся более предиктивным биомаркером с точки зрения потребности в диализной терапии [161]. M. Van Timmeren et al., изучая биоптаты проксимальных канальцев почек у 102 пациентов после ОПП, установили высокую экспрессию KIM-1, сопряженную с наличием процессов воспаления и фиброзирования [153]. KIM-1 неплохо исследован в когорте кардиохирургических пациентов. Согласно данным W. Han et al., его чувствительность даже превосходит NGAL (AUC 0,68 и 0,65 против 0,59 и 0,65 сразу после ИК и через 3 часа) [156].

Другое, не так давно опубликованное проспективное когортное исследование, показало хорошую специфичность KIM-1-94% с AUC 0,75 для определения ОПП через 3 часа после ИК [90]

Цистатин С. Цистатин С (Cys-C) протеин с молекулярной массой 13-кДа, изначально известный как пост- γ -глобулин или γ -CSF, – один из важнейших внеклеточных ингибиторов цистеиновых протеиназ. Концентрация его в сыворотке не зависит от пола, возраста и мышечной массы. Cys-C свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется, катаболизируется и не секретируется канальцами. В течение последних десятилетий Cys-C пристально изучается как показатель гломерулярной фильтрации и сильный предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [129]. Исследования показали, что увеличение мочевых концентраций Cys-C сопряжено с тубулярной дисфункцией [160]. S. Herget-

Rosenthal et al. также показали, что повышение Cys-C в моче ассоциировано с повышением потребности в ЗПТ у пациентов с ОПП с сохраненным диурезом [53].

Исследования в кардиохирургии выявили повышение его после ИК. Так, известна работа M. Samy et al., которая показала отличную предиктивность цистатина для послеоперационного ОПП и четкую независимую ассоциацию длительности ИК с повышением цистатина С в раннем послеоперационном периоде [136].

Альбумин. Альбуминурия определяется как патологическая экскреция альбумина от 30 до 300 мг/л и давно используется как биомаркер развития и прогрессии почечной патологии. Исторически альбуминурия ассоциирована с альтерацией гломерулярной фильтрации вследствие вторичных изменений внутриклубочкового давления и/или структурных изменений подоцитов или гломерулярной базальной мембраны. Так, например, на основе повышения альбумина в моче была определена нефротоксичность цисплатины, метотрексата [102, 103], гентамицина [39]. Используя альбуминурию в качестве маркера, Z. Guo et al. продемонстрировали возможные нефропротективные свойства N-ацетилцистеина при проведении рентгено-контрастных процедур [56]. Исследования на грызунах показали наличие умеренной альбуминурии при нормальном функционировании клубочков в результате нарушения захвата альбумина клетками проксимальных канальцев [26]. Отсюда альбуминурию можно рассматривать как признак сопутствующего повреждения почечных канальцев.

При кардиохирургических вмешательствах исследование K. Sugimoto et al. выявило хорошую ассоциацию селективной альбуминовой протеинурии после ИК с тяжестью ОПП по критериям RIFLE у подростков с врожденными пороками сердца [155]. Проспективное обсервационное исследование A. Gaipov et al. показало, что повышение альбумина в моче через 24 часа после открытого кардиохирургического вмешательства с ИК обладало хорошей предиктивностью тяжести послеоперационного ОПП с большей площадью под кривой, нежели NGAL [138, 171].

Иммуноглобулин G. Иммуноглобулин G (IgG) – белок с молекулярной массой около 150 кДа. Является основным белком гуморального иммунитета, секретируемым В-лимфоцитами. IgG составляют 70-80% от всех иммуноглобулинов крови. Время их полужизни составляет 21-24 дня. Данный класс иммуноглобулинов способен проникать во внесосудистое пространство и выполнять защитную функцию в тканях. С учетом высокой молекулярной массы данный белок не подвергается фильтрации через гломерулярные структуры, но появление его в моче хорошо изучено и ассоциировано с мембранопатией клубочка, причем в большей степени с идиопатической мембранозной нефропатией, когда происходит разрушение гломерулярной базальной мембраны [37].

Оценка прогрессии IgG-протеинурии является надежным предиктором прогрессирования ХБП при нарастании гломерулярной дисфункции [64]. Нужно отметить, что IgG-протеинурия при системном воспалении исследована мало [55] и совсем не исследована при кардиохирургических вмешательствах на открытом сердце.

β 2-микроглобулин. β 2-микроглобулин (β 2M) – белок с молекулярной массой 11,8 кДа представляет собой легкую цепь молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС), экспрессированной на поверхности всех ядерных клеток организма. β 2M в результате процессов апоптоза, отделяясь от тяжелой цепи, циркулирует в крови в качестве мономера [128]. β 2M легко фильтруется в клубочке и практически полностью реабсорбируется и катаболизируется в клетках проксимального эпителия канальцев. Повышение β 2M в моче может отражать повреждение проксимального сегмента канальцев нефротоксичными препаратами [67], при кардиохирургических вмешательствах [135], после трансплантации почек [58] на 4-5 дней раньше, чем его можно зарегистрировать при помощи креатинина [38].

Исследовательская группа O. Corcoana et al. определила повышение уровня β 2M в моче в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургического

вмешательства на открытом сердце, что также было ассоциировано с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ [99].

α 1-микроглобулин – белок с молекулярной массой 27-33 кДа, синтезирующийся в печени. Примерно половина α 1-микроглобулина циркулирует в крови в виде связанного с IgA комплекса. Свободная фракция легко фильтруется клубочком и реабсорбируется в проксимальных отделах канальцев. В отличие от β 2М мочевого α 1-микроглобулин является более стабильной молекулой в кислой среде, что делает данный биомаркер пригодным для оценки тубулярной протеинурии в клинической практике [142]. Доказано, что α 1-микроглобулин показывает наличие дисфункции проксимального тубулярного эпителия даже в отсутствии гистологических признаков повреждения [163]. S. Herget-Rosenthal et al. в исследовании гетерогенных популяций неолигуричных пациентов с ОПП показали хорошую предиктивность α 1-микроглобулина в отношении потребности пациентов в ЗПТ [122]. Также α 1-микроглобулин зарекомендовал себя как надежный биомаркер в определении тубулярной дисфункции у недоношенных новорожденных, относящихся к группе высокого риска по ОПП [112, 164].

Надежды на ускорение обнаружения ОПП и прогнозирование его неблагоприятного течения связывают с использованием комбинаций биомаркеров [46, 127, 159]. В частности, ретроспективное исследование с определением NGAL и цистатина С у 345 детей через 2 часа после начала ИК оказалось в 10 раз эффективнее по сравнению с сывороточным креатинином [41]. Проспективное исследование сочетанного обнаружения NGAL и KIM-1 в моче показало хорошую специфичность определения ишемического повреждения почек после ИК (AUC 0,906) [110]. Другое сочетание биомаркеров (NGAL в моче, цистатина С, KIM-1, лиганда химокина 2, ИЛ-18 в сыворотке крови) показало хорошую предиктивность послеоперационной летальности и необходимости в ЗПТ [42].

Тем не менее, оптимистичное отношение к использованию комбинации биомаркеров для ускорения констатации развития ОПП разделяют не все исследователи. G. Shley et al. [43] показали, что комбинации NGAL, цистатина С,

L-FAB незначительно увеличивали частоту выявления ОПП после ИК. J. Prowle et al. [40] отметили, что у пациентов с высоким риском после ИК для диагностики раннего ОПП достаточно определения NGAL, при этом необязательно оценивать сразу несколько биомаркеров. A. Meisner et al. [101] оценили значимость комбинации биомаркеров в большом исследовании TRIBE у кардиохирургических пациентов и также не нашли значимой их предиктивности [171].

Использование биомаркеров может быть полезно не только для ускорения диагностики ОПП, но и для оценки возникающих при этом структурных изменений нефрона [150]. Сводное представление о том, повреждение каких его отделов отражают различные маркеры, представлено на рисунке 1.

Проксимальный каналец

α 1-Microglobulin
Kim-1
GST- α
Cystatin C
NGAL

β 2-Microglobulin
Clusterin
Osteopontin
VEGF
Timp-1

NAG
RBP
HGF
NHE-3
L-FABP
TFF-3

Netrin-1
IL-18
Cyr61
Exosomal fetuin-A
Total Protein

Дистальный каналец

Клубочек

Total Protein
 α 1-Microglobulin
 β 2-Microglobulin
Cytatin C
Albumin
MIF
Podocin

Clusterin
Osteopontin
CalbindinD28
VEGF
NGAL
H-FABP
GST- α/μ

Собирающая трубочка

CalbindinD28
RPA-1

Петля Генле

Osteopontin
NHE-3



Рисунок 1 – Взаимосвязь биомаркеров со структурами нефрона (цит. по [158])

Для исследования топографии почечной дисфункции исключительный интерес представляет оценка мочевых маркеров протеинурии (альбумина, IgG, $\alpha 1$ -микроглобулина, $\beta 2$ -микроглобулина). В норме при нормальном pH положительно заряженные белки массой до 15 кДа могут фильтроваться через гломерулярную мембрану. В просвете канальцев они практически полностью (95-99%) подвергаются реабсорбции.

С точки зрения дифференциальной диагностики хронической дисфункции почек, протеинурия достаточно хорошо изучена. На основании различий в уровне и качестве протеинурии разделяют тубулярное или гломерулярное повреждение. Повышение уровней $\alpha 1$ -микроглобулина, $\beta 2$ -микроглобулина в моче ассоциированы с тубулярной дисфункцией и при КХ-ОПП описаны довольно подробно [44, 121]. Описание селективной гломерулопатии (состояния, когда клубочек теряет способность удерживать большие отрицательно заряженные белки типа альбумина) у пациентов после кардиохирургического вмешательства тоже встречается [21]. Описание же возможности развития у таких больных неселективной протеинурии, проявляющейся появлением в моче белков с молекулярной массой более 65 кДа вследствие прогрессирования дисфункции гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), мы не нашли.

Подходы к трактовке изменений значений биомаркеров представлены в таблице 2, которая была составлена на основании данных литературы.

Таблица 2 – Характеристика биомаркеров ОПП

Биомаркер	Среда определения	Характеристика	Время повышения	Топография повреждения
Цистатин С	Моча	1. Является важным внеклеточным ингибитором цистеиновых протеиназ. 2. фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальным тубулярным эпителием	В течение 12 часов после ИК	Повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
NGAL	Моча	1. Содержится связанным с желатином в специальных гранулах нейтрофилов, но может также синтезироваться эпителиальными клетками при воспалении и онкологическом заболевании. 2. Повышается выработка в клетках проксимальных канальцев после ишемии. 3. Повышается в сыворотке при сепсисе 4. Участвует в метаболизме железа	В течение 2-х часов после ИК	Повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
KIM-1	Моча	1. Мембранный гликопротеид проксимального тубулярного эпителия клеток 1 типа 2. Эктодомен выделяется с поверхности клеток и определяется в моче после ОПП	В первые 2 часа после ИК	Повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона

Продолжение таблицы 2

Биомаркер	Среда определения	Характеристика	Время повышения	Топография повреждения
α 1-микроглобулин	Моча	1. Синтезируется печенью. 2. Фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальным тубулярным эпителием. 3. Участвует в метаболизме железа	В первые 2 часа после ИК	Повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
β 2-микроглобулин	Моча	Компонент (легкая цепь) главного комплекса гистосовместимости-I (<i>major histocompatibility complex-I</i>) 1. Располагается на всех ядерных клетках организма. 2. Мономеры фильтруются клубочками и реабсорбируются проксимальным тубулярным эпителием. 3. Участвует в метаболизме железа	В первые 2 часа после ИК	Повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
IgG	Моча	1. Синтезируется В-лимфоцитами. 2. В норме не фильтруется клубочками	—	Повреждение клубочка
Альбумин	Моча	1. Синтезируется в печени 2. Фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальным тубулярным эпителием	—	Повреждение клубочка или эпителия проксимального сегмента нефрона

1.4 Заключение

Обзор литературы подтвердил, что острое повреждение почек после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением может наблюдаться более чем у 40% взрослых, причем даже небольшое повышение уровня креатинина по сравнению с дооперационным повышает угрозу неблагоприятного исхода. Несмотря на пристальное внимание к этой проблеме, частота и тяжесть нарушений функции почек у пациентов данной категории за последние годы не изменились, также как и исходы лечения. В значительной степени это можно связать с поздним началом целенаправленной терапии вследствие запоздалой констатации факта повреждения почек в интраоперационном периоде и нечеткости представлений о возможном характере возникающих при этом структурных изменений в нефроне. Внедрение в практику новых подходов к трактовке почечной дисфункции («острое повреждение почек» вместо «острой почечной недостаточности») дает возможность с иных позиций подойти к оценке многих составляющих данной проблемы.

В настоящее время диагностика ОПП основана исключительно на повышении уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза. Однако сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, нечувствителен к острым изменениям функции почек, и этот факт может одной из причин запоздалой клинической диагностики, а также недооценки выраженности повреждения канальцев или клубочков. То же самое относится и к послеоперационной олигурии, которая может быть обусловлена как повреждением нефрона, так и действием других факторов.

Ускорение и объективизация обнаружения ОПП могут быть достигнуты путем использования биомаркеров. Однако информация об их эффективности у данной категории пациентов довольно противоречива. Вместе с тем сопоставление «чисто» клинических данных с данными углубленного обследования даст возможность не только уточнить реальную частоту

встречаемости этого осложнения, но и стратифицировать пациентов на группы с учетом риска прогрессирования почечной дисфункции в послеоперационном периоде.

Еще одна задача, которая представляется важной при рассмотрении проблемы ОПП у кардиохирургических больных, связана с оценкой морфологических причин почечной дисфункции (тубулярное или гломерулярное повреждение), поскольку это может влиять на тактику корригирующей терапии. С этих позиций также важно оценить влияние факторов риска, которые всегда имеются при проведении искусственного кровообращения, на степень выраженности возникающих структурных изменений, чтобы в последующем на этом основании выстраивать целенаправленную тактику нефропротекции. Несмотря на то, что данных, оценивающих роль интраоперационных факторов риска в развитии ОПП у кардиохирургических больных в литературе довольно много, все вопросы они не снимают.

Таким образом, обзор литературы подтвердил важность проведения исследования в избранном направлении и позволил конкретизировать стоящие перед ним задачи.

Глава 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы

Исследование выполнено в период с февраля 2017 г. по декабрь 2020 г. в Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии с использованием возможностей лаборатории исследования биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Моноцентровое обсервационное исследование среди пациентов, подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству на открытом сердце с использованием ИК (n=100).

Критерии включения: продолжительность операции не менее 90 и не более 180 мин, экстракорпорального кровообращения – 60-95 мин, пережатия аорты – 35-90 мин.

Критерии невключения: отсутствие согласия пациента, ХБП 5 ст.

Исключение из исследования: трое пациентов после операции умерли из-за осложнений, связанных с оперативным вмешательством, и редкого осложнения гемотрансфузии. В связи с этим информация о них была из базы данных исключена.

Пациент И., 65 г. Диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения III ФК, гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст., ХСН II ф. кл. (NYHA).

Выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование а. intermedia, диагональной ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерии, маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После отключения от искусственного кровообращения отмечались проявления постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН) в виде снижения СИ до 1,9 л/мин×м², что потребовало применения инотропной поддержки

эпинефрином в дозировках 0,03-0,05 мкг/кг×мин в течение первых 4 часов после окончания операции. В дальнейшем явления ППСН регрессировали. Пациент провёл в ОРИТ двое суток, после чего был переведён в стабильном состоянии в палату кардиохирургического отделения. Через двое суток пациент повторно поступил в ОРИТ в связи с развитием клинической картины перитонита, сопровождавшегося нарушениями водно-электролитного баланса, признаками системной воспалительной реакции и присоединением дыхательной недостаточности на фоне пароксизма трепетания предсердий. При обследовании заподозрено развитие тромбоза мезентериальных сосудов. Пациенту выполнена лапаротомия, субтотальная резекция некротизированной тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости. На пятые сутки после первой операции (аортокоронарного шунтирования) пациент скончался от септического шока.

Пациенту П., 68 лет с диагнозом ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения III ф. кл., гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст., ХСН II ф. кл. (NYHA) выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии, диагональной ветви левой коронарной артерии и маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После искусственного кровообращения явления ППСН не были отмечены; на вторые сутки больной был переведён из ОРИТ в палату кардиохирургического отделения. В раннем послеоперационном периоде на фоне анемии выполнены трансфузии трех доз необлученной эритроцитной массы. На 17-е сутки после трансфузии у пациента отмечено появление фебрильной температуры и эритематозной сливной сыпи на кожных покровах, а на 24-е сутки после трансфузии развилась нейтропения. По результатам оценки аллельной дискриминации высокополиморфных маркеров выставлен диагноз посттрансфузионной реакции трансплантата против хозяина. На 34-й день после гемотрансфузии и 35-е сутки после операции пациент умер, причина смерти – ангиогенный сепсис.

Пациенту У., 62 лет с диагнозом ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения III ф. кл., гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст., ХСН II ф. кл. (NYHA) выполнено аутовенозное аорто-коронарное шунтирование а. intermedia, огибающей ветви левой коронарной артерии и маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После искусственного кровообращения явления ППСН не были отмечены. На 10-м часу пребывания в ОРИТ у пациента на фоне отсутствия жалоб на болевые ощущения (при плановой постоянной инфузии фентанила), стабильной гемодинамики и удовлетворительного газообмена отмечен подъем сегмента ST в II, aVL, V1-4 отведениях ЭКГ. В анализе на тропонин I – повышение показателя до 6,51 нг/мл. Через 15 минут у пациента развилась синусовая тахикардия, затем – фибрилляция желудочков. После однократной дефибрилляции – асистолия. Мероприятия расширенной сердечно-лёгочной реанимации продолжены, неэффективны в течение последующих 30 минут. Причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность, причиной которой стал острый трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (площадь поражения 14 см²).

Общая характеристика пациентов, оставленных в базе для анализа, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-демографические показатели исследуемой группы (n=97)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,7±8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Средняя площадь поверхности тела, м ²	1,8±0,03
Стадии ХБП 1/2/3, %	39,2/47,4/13,4
Креатинин, ммоль/л	0,104±0,039

Продолжение таблицы 3

Показатель	Значение
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80±22,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	144±31
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79±8
Среднее АД, мм рт.ст.	66±26
Аортокоронарное шунтирование, %	50,44
Протезирование аортального клапана, %	31,04
Протезирование митрального клапана, %	12,61
Сочетанное вмешательство, %	5,91
Среднее время искусственного кровообращения, мин	142±28
Среднее время пережатия аорты, мин	76±14
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.	

Все пациенты оперированы в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2017 году одной и той же бригадой. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Методика анестезии при всех операциях была идентичной. При ее индукции в/в вводили растворы тиопентала натрия (5-7 мг/кг), ардуана (0,08 мг/кг) и фентанила (0,004 мг/кг), контролируя биспектральный индекс для оценки глубины анестезии (BIS-монитор). После интубации трахеи начинали управляемую по объему принудительную искусственную вентиляцию легких с дыхательным объемом 6-8 мл/кг, частотой дыхательных движений 9-12 дых./мин, потоком газовой смеси 1 л/мин с парциальной долей кислорода в дыхательной смеси (FiO₂) 50%. Инициировали ингаляционное введение севофлурана (3-4 объёмных %) до достижения 1 МАК (минимальной альвеолярной концентрации) анестетика.

Во время искусственного кровообращения газообмен обеспечивали с помощью оксигенатора, контролируя газовый состав крови и парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе. После выхода на расчетную производительность насоса аппарата искусственного кровообращения эндотрахеальное введение анестетика прекращали и переходили на подачу его непосредственно в оксигенатор через испаритель, встроенный в линию подачи газовой смеси. Доза севофлурана составляла 1,5-3 объёмных % (0,5-0,75 МАК). После выполнения основного этапа операции обратное переключение на эндотрахеальный путь введения производили при снижении расчетной производительности основного насоса менее 50% от расчетной. При этом возвращались к доперфузионной дозе препарата.

Методика искусственного кровообращения и кардиopleгии также во всех случаях была сходной.

После индукции анестезии хирургическая бригада выполняла срединную стернотомию, выделяла а. thoracica int., производила перикардиотомию. После тотальной гепаринизации (350 ЕД/кг) устанавливали аортальную и венозную канюли. Активированное время свёртывания поддерживали выше 450 секунд на протяжении всего периода ИК. Для проведения ИК использовали аппараты Stockert SIII и Jostra HL 20 с роликовыми насосами, одноразовыми оксигенаторами Dideco Compactflo Evo (Sorin Group Italia S.r.l) и одноразовыми наборами магистралей от Sorin Group. Объёмная скорость перфузии – 2,5 л/мин/м². Во всех случаях состав начального раствора, вводимого в АИК, был одинаковым и включал 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 500 мл 4% гелофузина (Gelofusine, Bbraun Medical, Switzerland), 100 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, (ОАО НПК «Эском»), гепарин натрия 10 000 МЕ (Heparin-Sodium Braun, Bbraun Melsungen, Germany), 300 мл маннитола 15% (ОАО «Биосинтез», Россия) – 200,0 мл. Подачу анестетиков осуществляли с использованием испарителей фирмы Drager (Vapor 3000 или D-Vapor 3000), врезанных в линию подачи газовой смеси кислород/воздух. Эвакуацию отработанного газа осуществляли активно в централизованную вентиляционную

систему. Среднее артериальное давление в ходе ИК поддерживали в пределах 65-80 мм рт. ст.

Пережатие аорты осуществляли после достижения общей гипотермии до 32 °С. Защиту миокарда проводили, используя холодовую (4-6 °С) кровяную антеро-ретроградную кардиоплегию (соотношение кровь: кристаллоид – 4:1) с интервалами доставки 13-17 мин. После проведения реваскуляризации проводили согревание пациента до нормальной температуры тела. ИВЛ начинали после снижения расчетной скорости перфузии ниже 50%. После стабилизации гемодинамики в постперфузионном периоде удаляли канюли. Гепарин нейтрализовывали протаминам сульфатом в соотношении 1 мг на 100 ЕД гепарина.

Интраоперационный мониторинг во всех группах предусматривал:

- регистрация ЭКГ в 5-ти отведениях с подсчетом частоты сердечных сокращений, анализом характера ритма и сегмента ST аппаратом Dräger Infinity Delta (Dräger Medical AG & Co. KG, Germany);
- контроль артериального давления неинвазивным и инвазивным методом с помощью катетера, установленного в а. Radialis dex., центрального венозного давления с помощью катетера, установленного в v. Jugularis int. Dex., с помощью аппарата Dräger Infinity Delta;
- контроль плетизмограммы с пульсоксиметрией аппаратом Dräger Infinity Delta (Dräger Medical AG & Co. KG, Germany).

Методом термодилуции с помощью катетера Swan-Ganz измеряли сердечный выброс, на основании которого рассчитывали показатели центральной гемодинамики: сердечный индекс, сердечный выброс.

Кислотно-основное состояние и газовый состав крови оценивали с помощью газового анализатора IL-813 (Instrumentation Laboratories Inc., Lexington, MA). Все измерения производили с поправкой на фактическую температуру тела пациента.

Факт наличия или усугубления дисфункции почек оценивали до операции, к исходу 24 часа и 48 часа после операции согласно стадиям острого повреждения почек KDIGO (по уровню повышения креатинина в сыворотке крови).

Критерием, который мог свидетельствовать о негативном влиянии факторов анестезии и искусственного кровообращения на функцию почек, считали прирост уровня креатинина в крови более чем на 0,026 ммоль/л на 24 ч и 48 ч после операции по сравнению с исходным значением.

Кроме того, развитие острого повреждения почек диагностировали с помощью биомаркеров, которые, согласно данным литературы, раскрывают характер структурных изменений нефрона (клубочка и проксимальных канальцев). В частности, с помощью исследования иммуноглобулина G и альбумина оценивали повреждение клубочка (селективная и неселективная протеинурия), а посредством оценки в моче уровней цистатина C, NGAL, α 1-микроглобулина, β 2-микроглобулина – реабсорбционную способность проксимальных канальцев, а с помощью KIM-1 – их выделительную функцию.

Среди факторов, способных негативно повлиять на функцию почек, на основании предварительного анализа литературы выбраны: а) продолжительность периода аноксии и искусственного кровообращения; б) уровень САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга; в) величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе искусственного кровообращения; г) состояние транспорта, потребления и экстракции кислорода тканями, д) выраженность анемии (гемодилюции) в ходе искусственного кровообращения. В процессе работы к ним добавили оценку выраженности гемолиза (свободный гемоглобин крови) и роли гаптоглобина, как белка, способного связывать свободный гемоглобин, а также среднего перфузионного давления. При этом сначала анализировали влияние их на почки с учетом полученных абсолютных значений, затем провели оценку значимости только тех величин, которые были ниже выбранного порогового уровня. Для гемоглобина порог составил 90 г/л, свободного гемоглобина – 1 г/л, гаптоглобина – 1,5 мг/л.

Среднее перфузионное давление (СПД) рассчитывали путем вычитания значения ЦВД из значения среднего артериального давления. Его критический порог был выбран, исходя из результатов работы М. Ostermann et al. [114],

установившей, что угроза снижения периферической перфузии отчетливо возрастает при СПД ниже 60 мм рт. ст. В связи с этим мы также разделили пациентов по данному критерию: а) 60 и ниже; б) выше 60 мм рт. ст.

Расчет показателей доставки (DO_2), потребления (VO_2) и экстракции (O_2ER) кислорода производили по формулам:

$$DO_2 = (СИ) ОСК \times 10 \times CaO_2, \quad (1)$$

$$VO_2 = (СИ) ОСК \times 10 \times (CaO_2 - CvO_2), \quad (2)$$

$$O_2ER = (VO_2 / DO_2) \times 100, \quad (3)$$

$$CaO_2 = (SpaO_2 \times Hb \times 1,33) + (0,0031 \times PaO_2), \quad (4)$$

$$CvO_2 = (SpvO_2 \times Hb \times 1,33) + (0,0031 \times PvO_2), \quad (5)$$

где: CaO_2 , CvO_2 – содержание кислорода в артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови;

$SpaO_2$, $SpvO_2$ – сатурация артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови (%);

PaO_2 , PvO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови (мм рт. ст.);

Hb – концентрация гемоглобина (г/л);

$СИ$ – сердечный индекс (л×мин×м²);

$ОСК$ – объемная скорость кровотока (л×мин×м²).

Необходимые для исследования показатели фиксировали на 6-ти этапах (точках) в следующем объеме:

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

2. Через 15 мин. после индукции общей анестезии (T_1) фиксировали параметры расширенного гемодинамического профиля (СВ, СИ, САД, ЦВД, объемная скорость кровотока), гемоглобина, гематокрита, кислотно-основного 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 искусственного кровообращения (T_2) фиксировали параметры расширенного гемодинамического профиля, гемоглобина, гематокрита, кислотно-основного и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, 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 параметры расширенного гемодинамического профиля, гемоглобина, гематокрита, кислотно-основного и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, профиль биомаркеров ОПП в моче.
5. Через 24 ч после окончания оперативного вмешательства в ОРИТ (T_4) фиксировали параметры расширенного гемодинамического профиля, гемоглобина, свободного гемоглобина, кислотно-основного и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, 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 в сыворотке крови через 7 суток, а также через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Референсные значения использованных биомаркеров отражены в таблице 4.

Кровь забирали в специальные пробирки и гепаринизированные шприцы через артериальные и венозные порты катетеров и аппарата искусственного

кровообращения. Забор смешанной венозной крови осуществляли через дистальный порт катетера Свана-Ганца.

Таблица 4 – Референсные значения биомаркеров ОПП в моче

Показатель	Нормальные значения
Цистатин С, мг/л	<0,1
NGAL, нг/мл	<100
KIM-1, пг/мл	59-2146
Альбумин, мг/л	<25
α 1-микроглобулин, мг/л	<12
β 2-микроглобулин, мг/л	<0,3
Иммуноглобулин G, мг/л	<10

В качестве первичной конечной точки был выбран факт наличия ОПП на 24 час и 48 час после операции. В связи с этим при оценке значимости факторов риска развития ОПП и структурных изменений в нефроне, ретроспективно, на основании полученных результатов, вся исследовательская 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 (уровень креатинина возвращался к исходному); 3) пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 часов наблюдения.

В качестве вторичных конечных точек выбраны продолжительность нахождения больного в ОРИТ и в стационаре, а также летальность на 28-е сутки и через год после операции (обзвон по телефону больных и родственников).

При оценке вероятной траектории развития ОПП после искусственного кровообращения акцент был сделан на показателях, информационная значимость которых была выявлена в ходе исследования: стадии хронической болезни почек до операции, продолжительности искусственного кровообращения, величине среднего перфузионного давления, уровнях биомаркеров и свободного

гемоглобина по окончании анестезии. В качестве объекта прогноза избран факт сохранения признаков ОПП по KDIGO на 1-е и 2-е сутки после операции.

Статистический анализ. Статистический анализ 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 ($M \pm SD$); 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 χ^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. Мультиномиальная логистическая регрессия – модель множественного выбора с неупорядоченными вариантами альтернатив, то есть методика, позволявшая оценить вероятность отнесения пациента к одной из трех выбранных нами подгрупп. Данный тип модели использован, поскольку позволял не только оценить вероятность развития у пациента транзиторной или персистирующей ОПП, но и вычислить отношение шансов отнесения к подгруппам при единичном увеличении каждого фактора.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Частота развития острого повреждения почек (по KDIGO)

В результате предоперационного обследования установлено, что у всех больных, попавших в исследовательскую группу, имелась хроническая болезнь почек различной степени выраженности: 1-я стадия отмечена у 38 пациентов, 2-я – у 46 и 3-я – у 13. Почти половина больных (41,3%) систематически принимали диуретики, а 38,1% подверглись предоперационной коронароангиографии.

Как видно из таблицы 5, через 24 часа после операции факт развития ОПП на основании повышения уровня креатинина выявлен у 58 (59,8%) человек: 1-й стадии у 34 (35,0%), 2-й стадии – у 20 (20,7%), 3-й стадии – у 4 (4,1%).

Следует отметить, что у 39 человек (40,2%) ОПП не развивалось, хотя у 18-ти из них исходно имела место ХБП 2-й стадии, а у одного даже 3-й. Эти данные указывали на то, что новое повреждение почек у рассматриваемой категории пациентов связано не только с их исходным состоянием, но и с какими-то иными интраоперационными причинами.

Таблица 5 – Распределение стадий ОПП по критериям KDIGO в группах пациентов согласно исходным стадиям ХБП через 24 часа

Стадия ХБП	Стадия ОПП через 24 ч			
	0	1	2	3
1 стадия, абс., (%) n=38	22 (22,7)	11 (11,3)	5 (5, 1)	0 (0)
2 стадия, абс., (%) n=46	16 (16,4)	19 (19,6)	10 (10,3)	1 (1)
3 стадия, абс., (%) n=13	1 (1,0)	4 (4,1)	5 (5,1)	3 (3)
Всего, абс., (%) n=97	39 (40)	34 (35)	20 (21)	4 (4)

К 48-му часу признаки ОПП сохранились у 26-ти человек (26,8% – таблица 6).

Таблица 6 – Распределение стадий ОПП по критериям KDIGO в группах пациентов согласно исходным стадиям ХБП через 48 часов

Стадия ХБП	Стадия ОПП через 48 ч			
	0	1	2	3
1 стадия, абс., (%) n=38	20 (20,6)	18 (18,6)	0 (0)	0 (0)
2 стадия, абс., (%) n=46	41 (42,3)	0 (0)	5 (5,2)	0 (0)
3 стадия, абс., (%) n=13	10 (10,3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Всего, абс., (%) n=97	71 (73,2)	18 (18,6)	5 (5,2)	3 (3)

Регресс проявлений не имел четкой связи с исходным состоянием почечной функции – его отметили у пациентов как с 1-й, так и даже с 3-й стадией имевшейся до операции ХБП. Исключение составили лишь трое больных, имевших как исходную ХБП 3-й стадии, так и зафиксированную в первые сутки после операции 3-ю стадию ОПП. Отсутствие у них позитивной динамики было вполне объяснимо, учитывая выраженную компроментацию почек предшествующей болезнью. Более интересным нам показался факт увеличения по сравнению с предыдущими сутками числа больных с ОПП (хотя и с легкими проявлениями) среди лиц с исходной ХБП 1-й стадии (+7 человек). Данное обстоятельство можно было объяснять как продолжением действия провоцирующих повреждение факторов, так и дополнительным воздействием иных причин на нефрон, который мог пострадать во время операции и анестезии. Возможно, степень повреждения оказалась не столь значима, чтобы клинически проявить себя сразу после операции, но достаточна, чтобы стать заметной по истечению времени.

Отмеченные обстоятельства подтвердили важность проведения оценки значимости факторов, избранных при планировании работы, с точки зрения их повреждающего потенциала.

3.2 Роль биомаркеров в диагностике острого повреждения почек

Данные таблицы 7 показывают, что исходные значения всех биомаркеров (15-я минута анестезии, т.е. еще до начала операции), соответствовали референсным значениям. Чтобы оценить их информационную ценность, дальнейший анализ мы проводили в ретроспективно сформированных подгруппах, учитывающих факт отсутствия или развития ОПП с учетом изменений уровня креатинина. Выше уже было отмечено, что после операции ОПП не развивалось у 39 человек (1-я подгруппа). В 32-х случаях повышение креатинина обнаруживалось в течение 24 часов (2-я подгруппа), а у 26 пациентов сохранялось до 48 часов и дольше (3-я подгруппа).

Выход за пределы нормы хотя бы одного из оцениваемых биомаркеров сразу после завершения анестезии имел место у 93-х пациентов из 97 (95,9%). Через 24 часа повышенные значения биомаркеров сохранились у 71 (73,2%) человека (см. таблицу 8).

Как и следовало ожидать, степень повышения значений исследуемых биомаркеров была тем выше, чем значительнее поднимался уровень креатинина в сыворотке крови (с максимумом в 3-й подгруппе). Согласно данным таблицы 8, в течение первых суток после операции почечная дисфункция (на основании изменения уровня биомаркеров) сохранялась у 32-х пациентов, а к 48-му часу – у 26-ти. Обратило на себя внимание то, что среди них были больные с разной стадией предшествующей ХБП, в том числе с 1-й. Среди пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода (без ОПП, 1-я подгруппа) также зафиксировано повышение тубулярных биомаркеров, но всего в 13-ти случаях из 39-ти. Однако, если при наличии 1-й стадии ХБП это повышение имело место всего у 15% больных, то при 2-й и 3-й его регистрировали уже у 9-ти из 19-ти пациентов (47,4%).

Таблица 7 – Сравнение динамики биомаркеров подгрупп в точках исследования

Биомаркер и этап	Подгруппы						
	без ОПП (№ 1), n=39	p	транзитное ОПП (до 24 ч, № 2), n=32	p	персистирующее ОПП (более 48 ч, № 3), n=26	p	значимость различий между подгруппами (p)
1	2	3	4	5	6	7	8
Креатинин, ммоль/л							
– до операции	0,09 (0,06-0,123)	–	0,09 (0,011-0,134)	–	0,1 (0,013-0,151)	–	0,671
– через 24 ч	0,013 (0,016-0,212)	0,715	0,14 (0,11-0,162)	0,002	0,22 (0,13-0,412)	0,000	p<0,0001* p _{1,2} <0,0001* p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} =0,03*
– через 48 ч	0,09 (0,062-0,11)	0,673	0,11 (0,086-0,141)	0,034	0,20 (0,08-0,662)	0,098	p<0,0001* p _{1,2} <0,0002* p _{1,3} <0,0003* p _{2,3} =0,02*
Цистатин С, мг/л							
– 15 мин от начала анестезии	0,00 (0,00-0,02)	–	0,00 (0,00-0,06)	–	0,1 (0,0-0,03)	–	p=0,07
– 15 мин после окончания анестезии	0,38 (0,16-0,45)	0,000	0,59(0,02-0,711)	0,006	6,64 (2,62-13,27)	0,000	p<0,0001* p _{1,2} =0,36 p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} <0,0001*

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
– через 24 ч	0,51 (0,316-0,92)	0,357	1,27 (0,73-3,56)	0,000	5,5(3,4-9,34)	0,647	$p < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,22$ $p_{1,3} < 0,0001^*$ $p_{2,3} < 0,0001^*$
NGAL, нг/мл							
– 15 мин от начала анестезии	4,7 (1,2-7,81)	–	4,3 (1,7-9,01)	–	4 (2,9-14,11)	–	0,74
– 15 мин после окончания анестезии	202 (17-310)	0,000	465,6 (152,4-741,3)	0,000	713,2 (386,5-1373,2)	0,001	$p < 0,0001^*$ $p_{1,2} < 0,0001^*$ $p_{1,3} < 0,0001^*$ $p_{2,3} = 0,002^*$
– через 24 ч	64,5 (14,5-92,5)	0,004	94,1 (49,9-173,4)	0,000	506,6 (393,3-918,6)	0,03	$p < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 1,0$ $p_{1,3} < 0,0001^*$ $p_{2,3} < 0,0001^*$
KIM-1, пг/мл							
– 15 мин от начала анестезии	0,41 (0,01-0,89)	–	0,29 (0,03-0,52)	–	0,32 (0,19-0,71)	–	$p = 0,02^*$ $p_{1,2} = 0,02^*$ $p_{13} = 0,31$ $p_{23} = 1,00$

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
– 15 мин после окончания анестезии	40,3 (27,6-71,3)	0,000	411,5 (255,9-714,4)	0,000	2865,9 (495,6-4771,3)	0,000	$p < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0004^*$ $p_{1,3} < 0,0001^*$ $p_{2,3} < 0,0001^*$
– через 24 ч	100,3 (52,4-173,9)	0,000	5331,9 (2912,2-8112,9)	0,000	7553,8 (3608,1-10173,7)	0,000	$p < 0,0001^*$ $p_{1,2} < 0,0001^*$ $p_{1,3} < 0,0001^*$ $p_{23} = 0,21$
β_2-микроглобулин, мг/л							
– 15 мин от начала анестезии	0,6 (0,1-0,81)	–	0,57 (0,07-0,79)	–	0,48 (0,08-0,66)	–	$p = 0,98$
– 15 мин после окончания анестезии	8,37 (2,04-10,4)	0,000	5,03 (3,64-8,22)	0,000	7,4 (4,1-14,3)	0,000	$p = 0,05$
– через 24 ч	12,38 (4,6-18,2)	0,007	17,29 (9,1-20,1)	0,000	11,7 (7,5-15,4)	0,000	$p = 0,16$
α_1-микроглобулин мг/л							
– 15 мин от начала анестезии	4,04 (0,89-7,12)	–	5,76 (0,68-8,91)	–	4,69 (1,19-7,13)	–	$p = 0,03^*$ $p_{1,2} = 0,04^*$ $p_{13} = 0,10$ $p_{23} = 1,0$

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
– 15 мин после окончания анестезии	30,03 (10,9-43,1)	0,000	44,93 (14,3-69,9)	0,000	39,8 (19,3-61,4)	0,000	p=0,0003* p _{1,2} =0,0002* p _{1,3} =0,031 p _{2,3} =0,75
– через 24 ч	31,3 (9,3-51,3)	0,711	42,2 (12,2-55,9)	0,673	41,5 (12,9-51,1)	0,548	p=0,0003* p _{1,2} =0,0004* p _{1,3} =0,003* p ₂₃ =1,0
Альбумин, мг/л							
– 15 мин от начала анестезии	0,0 (0,0-0,1)	–	0,1 (0,0-3,4)	–	0,1 (0,0-2,8)	–	p=0,79
– 15 мин после окончания анестезии	13 (2,8-14,7)	0,000	51 (12,8-81,8)	0,000	103,3 (66,4-151,6)	0,000	p<0,0001* p _{1,2} =0,0001* p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} =0,001*
– через 24 ч	8,5 (4,7-12,4)	0,082	104,1 (21,1-136,6)	0,001	191,9 (99-231,4)	0,002	p<0,0001* p _{1,2} <0,0001* p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} =0,005

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
IgG, мг/л							
– 15 мин от начала анестезии	0,05 (0,00-0,23)	–	0,05 (0,00-0,36)	–	0,04 (0,00-0,24)	–	p=1,00
– 15 мин после окончания анестезии	0,37 (0,0-0,74)	0,003	5,1 (2,9-10,2)	0,000	83,9 (22,3-98,1)	0,000	p<0,0001* p _{1,2} =0,005 p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} <0,0001*
– через 24 ч	4,7 (0,2-10,1)	0,000	13,3 (5,5-19,5)	0,008	64,1(24,9-102,8)	0,074	p<0,0001* p _{1,2} =0,003* p _{1,3} <0,0001* p _{2,3} =0,0009*
Примечание – данные представлены в виде Me-IQR – медиана и межквартильный размах; * – различия статистически значимы (p<0,05).							

Характерно, что биомаркеры, отражающие повреждение канальцев, практически все (за исключением КИМ-1) на этапе Т₄ (24 ч после операции) вели себя однотипно: повышение их уровня произошло у одних и тех же больных (см. таблицу 7). Причем появление в моче цистатина-С, NGAL, β_2 -микроглобулина и α_1 -микроглобулина было отмечено не только у пациентов 2-й (ОПП на 24 ч) и 3-й (сохранение ОПП на 48 ч) подгрупп, но и в подгруппе № 1 (у лиц без ОПП по KDIGO). Изменение же уровня КИМ-1 одновременно с другими маркерами произошло только во 2-й и 3-й подгруппах, тогда как у больных без ОПП (по KDIGO) его значения по-прежнему соответствовали референсным значениям.

Таблица 8 – 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 (более 48 ч, № 3)		
	исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП			исходная стадия ХБП		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
n (абс.) =97	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 8

Показатель	Подгруппы пациентов, сформированные по критериям KDIGO								
	Нет ОПП (№ 1)			Транзиторное ОПП (до 24 ч, № 2)			Персистирующее ОПП (более 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
α 1-микроглобулин (абс.) 15 мин после окончания анестезии	16	18	1	17	14	1	1	14	11
α 1-микроглобулин (абс.) 15 мин после окончания анестезии	3	9	1	17	14	1	1	14	11

Иммуноглобулин G и альбумин, как показатели повреждения клубочков, также как и КИМ-1, вышли за границы нормы только у пациентов 2-й и 3-й подгрупп, их изменения тоже соответствовали динамике уровня креатинина.

Более детально динамику биомаркеров можно описать следующим образом.

Цистатин-С: значимое повышение его уровня в моче происходило, вероятно, уже в ходе искусственного кровообращения. По-крайней мере, через

15 мин. после окончания анестезии (T_3) полученные значения уже в десятки раз превышали норму. К 24-му часу после операции его динамика продолжала демонстрировать рост во всех подгруппах, включая 1-ю (без ОПП по KDIGO). В 3-й подгруппе данный показатель увеличился наиболее значимо, отражая выраженность повреждения проксимальных канальцев нефрона. Кроме того, обратила на себя внимание значимость ($p < 0,0001$) различий в значениях биомаркера между 2-й и 3-й подгруппами как сразу после отключения искусственного кровообращения, так и через 24 часа. Это указывало на возможность использования цистатина-С для объективизации тяжести поражения почек.

NGAL: его значительное повышение после окончания общей анестезии (T_3) имело место у подавляющего большинства прооперированных больных ($n=93$). Наиболее существенный рост отмечен у пациентов 3-й подгруппы (примерно в 180 раз), однако и у больных 1-й подгруппы (без ОПП по KDIGO) его значения в два раза превышали нормальные. К исходу первых суток уровень NGAL в 3-й подгруппе по-прежнему оставался повышенным, а при более легком ОПП (1-я и 2-я подгруппы) снижался до референсных значений, хотя все равно оставался выше исходного уровня ($n=71$). Различие в абсолютных значениях NGAL между подгруппами с разной степенью почечной дисфункции через 15 мин после окончания общей анестезии было весьма значимым. Через 24 часа оно осталось значимым между 2-й и 3-й подгруппами, а вот между 1-й и 2-й значимость была утрачена (тоже было характерно и для цистатина-С). Данное обстоятельство могло являться отражением быстрого восстановления функции нефрона, прежде всего функции реабсорбции проксимальных канальцев.

Тубулярные биомаркеры **α_1 -микроглобулин** и **β_2 -микроглобулин** повторяли траекторию цистатина-С во всех подгруппах; их значения к 24 часу только нарастали. Однако статистически значимых различий их абсолютных значений у пациентов разных подгрупп ни перед, ни после искусственного кровообращения, ни через 24 часа, практически нигде обнаружено не было. Таким образом, сложилось впечатление, что превышение ими пороговых значений лишь хорошо отражало сам факт ОПП, но показывало низкую специфичность в дифференцировке степени тяжести повреждения.

КИМ-1: динамика этого биомаркера также характеризовалась повышением уровня к концу оперативного вмешательства, однако выход за пределы нормы произошел только у пациентов с наиболее тяжелым повреждением почек (3-я подгруппа). К исходу 1-х суток он уже превышал норму почти в 3 раза. На этом этапе отчетливо повысился уровень данного маркера и во 2-й подгруппе (хотя и в меньшей степени, чем в 3-й). У лиц же без ОПП (по креатинину) его показатели ни на одном этапе исследования не превысили нормальные значения, что, по сути, отражало динамику изменений креатинина. Статистически значимые различия в абсолютных значениях среди больных всех трех подгрупп проявились только тогда, когда сравнивали ситуации, при которых признаки клинически явного ОПП были или отсутствовали. Сопоставление этих показателей с учетом тяжести ОПП никаких различий в величинах этого биомаркера не выявило. Это указывало на то, что для субклинической формы ОПП нарушения выделительной функции проксимальных канальцев нетипичны.

Динамика концентрации **альбумина и IgG** также соответствовала таковой креатинина. Самый отчетливый и значимый выход значений альбумина и IgG за рамки нормы зафиксирован у пациентов 3-й подгруппы с длительным сохранением признаков ОПП. Во 2-й подгруппе повышение уровня этих биомаркеров после вмешательства также было значимым, но менее отчетливым. У больных же с отсутствием клинических признаков ОПП, значения альбумина и IgG в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормы. Обратило на себя внимание то, что потери альбумина к 24-му часу не уменьшались, а продолжали увеличиваться. 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 искусственного кровообращения, так и через 24 часа после нее. Например, уровень иммуноглобулина G после прекращения искусственного кровообращения был примерно в 16 раз, а через 24 ч – примерно в 5 раз выше, чем у больных подгруппы № 2. Мы не отметили абсолютной зависимости увеличения потерь альбумина и IgG от выраженности исходной ХБП: повышение их уровня в моче отсутствовало у некоторых больных не только

с 1-й, но даже и с 3-й стадией ХБП (см. таблицу 8). Но то, что разница в абсолютных величинах альбумина и IgG во всех подгруппах была значимой статистически, указывало на то, что эти биомаркеры отражают тяжесть повреждения гломерулярной мембраны.

В целом, использование биомаркеров для диагностики ОПП показало, что изучения динамики в крови уровня креатинина у кардиохирургических больных для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек недостаточно. С их помощью наличие ОПП сразу после искусственного кровообращения было констатировано у 95,9% прооперированных пациентов, а через 24 часа – у 73,2%.

Таким образом, у части пациентов (почти у 40% прооперированных) ОПП после кардиохирургического вмешательства протекало в латентной (субклинической форме). Значимость биомаркеров в диагностике такого повреждения оказалась неодинаковой. Наибольшую чувствительность показали цистатин С, NGAL, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин: их уровень повышался даже в тех случаях, когда показатели креатинина в крови были в пределах нормы. КИМ-1, альбумин и иммуноглобулин G проявили меньшую чувствительность – изменение их уровня совпадало с динамикой креатинина, т.е. имело место при более тяжелом повреждении нефрона.

Примечательно, что все 7 больных, у которых признаки ОПП проявились не к 24-му, а только отсрочено к 48-му часу (см. выше гл. 3.1), уже после окончания искусственного кровообращения имели признаки субклинического острого повреждения почек (таблица 9). Важен еще также факт повышенной альбуминурии у них в раннем послеоперационном периоде и через 24 часа после вмешательства.

В нефроне наиболее уязвимыми оказались проксимальные каналы, на что указывало повышение уровня биомаркеров сразу после окончания анестезии практически у всех вошедших в исследовательскую группу больных и независимо от исходной стадии хронической болезни почек. При этом, судя по активному нарастанию уровня таких биомаркеров как цистатин С, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин, прежде всего страдали процессы реабсорбции, а не выделения (КИМ-1).

Таблица 9 – Признаки субклинического повреждения почек у пациентов с отсроченным развитием острого почечного повреждения (по KDIGO)

Данные больных	Цистатин-С		NGAL		Альбумин	
	15 мин после окончания анестезии	24 ч после операции	15 мин после окончания анестезии	24 ч после операции	15 мин после окончания анестезии	24 ч после операции
1. Б-й Ф., и/б № 10471	0,51	1,12	415,1	347,3	21,2	34,7
2. Б-й Х., и/б № 20308	0,93	1,62	883,2	372,4	78,9	129,2
3. Б-й П., и/б № 25434	0,41	0,98	359,4	205,8	40,8	54,3
4. Б-й К., и/б № 37915	0,63	0,97	668,4	384,9	67,7	100,5
5. Б-й К., и/б № 39554	0,79	1,76	511,2	240,2	72,4	98,1
6. Б-й К., и/б № 36868	0,48	1,29	1507,9	638,6	52,2	151,6
7. Б-й Н., и/б № 39071	0,93	2,11	791,2	613,1	60,2	84,2

Гломерулярное повреждение выявлялось значительно реже. Оно, в частности, не проявилось у пациентов 1-й подгруппы (без значимого послеоперационного выража креатинина). Во 2-й подгруппе (транзиторное ОПП до 24 ч) выявленное гломерулярное повреждение ограничилось селективной протеинурией, в то время как персистирующее ОПП (3-я подгруппа) было ассоциировано как с селективной, так и неселективной протеинурией.

3.3 Оценка роли факторов, связанных с искусственным кровообращением, в развитии острого повреждения почек

Гемодинамическая стабильность – один из ключевых факторов, обеспечивающих нормальное функционирование почек. Данные таблицы 10 свидетельствуют, что традиционные показатели гемодинамики и газообмена, отслеживаемые в интраоперационном периоде, были стабильными, не выходящими за пределы нормы. Тем не менее, этого оказалось недостаточно для предотвращения развития дисфункции почек у фактически половины прооперированных больных. Обратило на себя внимание некоторое накопление лактата в крови к концу искусственного кровообращения, что не позволяло в полной мере исключать вероятность ишемизации тканей при его проведении. Данное обстоятельство еще раз подтвердило необходимость углубленной оценки роли в развитии ОПП потенциально небезопасных изменений параметров гомеостаза при кардиохирургических вмешательствах.

Таблица 10 – Динамика показателей кровообращения во время анестезии (n=97)

Показатели	15 мин после начала общей анестезии (Т ₁)	30 мин после начала ИК (Т ₂)	15 мин после окончания общей анестезии (Т ₃)
СИ (л/мин×м ²)	1,9±0,21	–	2,3±0,36
СВ (л/мин)	3,97±1,31	–	4,85±1,5
ОСК (л*мин ⁻¹ ×м ²)	–	1,8±0,31	–
САД (мм рт. ст.)	79±14,2	66±12,2 *	80±17,2
Периферическое сосудистое сопротивление (дин×сек/см ⁻⁵)	1884±588	1327±347 *	1578±477
ЦВД (см водн. ст.)	7,18±3,6	–	11,05±3,05

Продолжение таблицы 10

Показатели	15 мин после начала общей анестезии (Т ₁)	30 мин после начала ИК (Т ₂)	15 мин после окончания общей анестезии (Т ₃)
<i>Артериальная кровь:</i>			
pH	7,44±0,048	7,42±0,050	7,42±0,040
pO ₂ (мм рт. ст.)	424±66	363±51*	311±66 *
pCO ₂ (мм рт. ст.)	36,2±3,9	36,4±3,5	34,0±2,4
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24,8±1,9	23,9±1,9	22,6±1,7
Избыток оснований (mEq/l)	1,37±2,14	0,33±2,31	-0,71±2,02
SpO ₂ (%)	98,3±0,8	98,1±0,6	98,1±0,7
<i>Венозная кровь:</i>			
pH	7,40±0,047	7,38±0,048	7,38±0,039
pO ₂ (мм рт. ст.)	52,6±9,4	52,8±9,6	41,8±5,0
pCO ₂ (мм рт. ст.)	40,5±4,3	41,2±4,0	38,9±2,7
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25,5±2,0	24,9±2,5	23,7±1,7
Избыток оснований (mEq/l)	1,34±2,13 *	0,48±2,74 *	-0,48±2,02 *
Лактат (ммоль/л)	1,28±0,6 *	2,8±1,6 *	3,68±1,3 *
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия статистически значимы (p<0,05); СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; ОСК – объемная скорость кровотока; САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление.			

Влияние продолжительности периода аноксии и искусственного кровообращения на развитие ОПП в послеоперационном периоде. Полученные данные вполне ожидаемо подтвердили наличие достоверной связи между ростом уровня лактата в смешанной венозной крови после окончания общей анестезии (точка Т₃) с его длительностью ($r=0,361$, $p=0,000$). Связь с продолжительностью аноксии также имела, но значительно слабее ($r=0,279$, $p=0,006$). Вместе с тем

какой-либо достоверной корреляции этих факторов с фактом развития ОПП через 24 ч и 48 ч выявлено не было ($r=0,171$, $p=0,10$ и $r=0,151$, $p=0,147$, соответственно).

САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга, также не проявили значимой связи с развитием послеоперационной почечной дисфункции. На 30-й минуте искусственного кровообращения коэффициент корреляции между САД и ОПП был практически равен «0» и на 24 час составил всего 0,003 ($p=0,973$), а на 48 час – 0,051 ($p=0,629$). Достоверное снижение САД на данном этапе по сравнению с исходным уровнем также нельзя было считать причиной ОПП. Очень слабая корреляционная связь между Δ САД (T_0 - T_2) и ОПП (на 24 час) ($r=0,191$) была еще и недостоверной ($p=0,065$). Роль САД в процессе формирования почечной дисфункции к концу операции становилась более отчетливой, несмотря на возвращение его к исходным значениям. Значения САД через 15 мин после окончания анестезии хотя и имели по-прежнему очень слабую связь с ОПП, но она становилась достоверной: на 24 час $r=-0,215$ ($p=0,037$), на 48 час – $r=-0,393$ ($p=0,00$).

Значения ЦВД перед проведением ИК не оказали влияния на факт ОПП в послеоперационном периоде. Однако связь факта ОПП с уровнем ЦВД через 15 минут после окончания анестезии оказалась не сильной, но тем не менее достоверной: на 24 час $r=0,246$ ($p=0,015$), на 48 час, $r=0,412$ ($p=0,011$).

Влияние величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе искусственного кровообращения на развитие ОПП. При использовании искусственного кровообращения обеспечение объемного кровотока осуществляется на основании расчетных параметров. В связи с этим гипотетически не исключается гипоперфузия почек с последующим их повреждением. Однако выполненный статистический анализ в наших наблюдениях не выявил даже слабой зависимости развивающейся дисфункции почек от величин сердечного индекса и объемной скорости кровотока как на этапе T_2 , так и на этапе T_3 . Причем такая зависимость, в том числе, не дала о себе знать и у пациентов, у которых признаки ОПП сохранялись через 48 ч после операции, т.е. в тех случаях, когда степень почечного повреждения была наиболее сильной.

Взаимосвязь показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода во время искусственного кровообращения и после его завершения с фактом развития острого почечного повреждения отражена в таблице 11. Представленные в ней данные указывают пусть на слабую, но все же достоверную зависимость возникновения дисфункции почек от содержания кислорода в крови, прежде всего, конечно, артериальной ($p < 0,05$), но также и венозной ($p < 0,1$). Наиболее отчетливо такая связь проявилась у пациентов с более тяжелыми расстройствами функции почек, сохранявшимися и через 48 часов после операции. При этом повреждающий эффект дал о себе знать именно во время искусственного кровообращения (30-я минута), а не после его окончания, когда уже была восстановлена работа сердца и осуществлена компенсация кровопотери.

Таблица 11 – Взаимосвязь показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода с фактом развития острого почечного повреждения

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и значимость коэффициента корреляции (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
Этап T2 (30 минута искусственного кровообращения):		
Доставка кислорода	$r = -0,049$, $p = 0,636$	$r = -0,106$, $p = 0,228$
Потребление кислорода	$r = 0,103$, $p = 0,322$	$r = -0,037$, $p = 0,722$
Коэффициент экстракции кислорода	$r = 0,121$, $p = 0,247$	$r = -0,045$, $p = 0,665$
$SpvO_2$	$r = -0,068$, $p = 0,517$	$r = 0,018$, $p = 0,862$
PvO_2	$r = -0,038$, $p = 0,718$	$r = 0,073$, $p = 0,486$
CaO_2	$r = -0,176$, $p = 0,091$	$r = -0,236$, $p = 0,023^*$
CvO_2	$r = -0,152$, $p = 0,145$	$r = -0,198$, $p = 0,057$
$\Delta PavCO_2$	$r = 0,040$, $p = 0,703$	$r = -0,026$, $p = 0,801$
Этап T3 (15 минута после завершения общей анестезии):		
Доставка кислорода	$r = -0,033$, $p = 0,753$	$r = -0,106$, $p = 0,308$
Потребление кислорода	$r = -0,007$, $p = 0,244$	$r = -0,102$, $p = 0,328$
Коэффициент экстракции кислорода	$r = 0,003$, $p = 0,981$	$r = -0,057$, $p = 0,585$
$SpvO_2$	$r = 0,026$, $p = 0,802$	$r = 0,086$, $p = 0,411$

Продолжение таблицы 11

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и значимость коэффициента корреляции (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
PvO ₂	r=0,052, p=0,617	r=0,109, p=0,294
CaO ₂	r=-0,049, p=0,640	r=-0,034, p=0,745
CvO ₂	r=-0,032, p=0,760	r=0,000, p=1,000
$\Delta P_{av}CO_2$	r=-0,047, p=0,656	r=-0,053, p=0,611
Лактат	r=0,216, p=0,036*	r=0,121, p=0,244
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05).		

Как было указано выше (см. алгоритмы 4 и 5), содержание кислорода в крови зависит от уровня в ней гемоглобина, степени его насыщения кислородом, а также от парциального давления кислорода. Результаты нашего анализа показали, что главную роль при этом играет именно уровень гемоглобина. Факт корреляции между ним и ОПП оказался достоверным (таблица 12), причем данная зависимость была тем отчетливее, чем сильнее было повреждение почек после операции, и чем сильнее были выражены гемодилюция и анемия (на 30-й минуте искусственного кровообращения снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л и снижение уровня гематокрита ниже 25%). Зависимость же почечной дисфункции от сатурации крови и $p_{a(v)}O_2$ отсутствовала: значения коэффициента корреляции были не просто очень низкими («r» в границах 0,018-0,086), но и недостоверными (p>0,3). Как и при оценке значимости в генезе почечного повреждения транспорта кислорода негативное воздействие гемодилюции, скорее всего, было сформировано во время искусственного кровообращения. Важно отметить, что на данном этапе, на фоне высоких значений парциального давления кислорода в артериальной крови имело место снижение доставки кислорода тканям, хотя и при одновременном уменьшении его потребления (как результат снижения метаболической активности вследствие анестезии и гипотермии). Тем не менее, то обстоятельство, что в точке T₃ (т.е. после восстановления работы сердца

и периферического кровотока, устранения гемодилюции и увеличения уровня гемоглобина) потребление O_2 в наших наблюдениях увеличивалось на 42,1% (в т.ч. на 31,6% по сравнению с исходным уровнем), экстракция кислорода – на 39% (на 23,9% в сравнении с первоначальным значением) воспринималось нами как проявление восполнения тканями, пребывавшими в условиях аноксии, своих энергетических потребностей (таблица 12).

Таблица 12 – Взаимосвязь уровней гемоглобина (г/л) и гематокрита (%) с фактом развития острого почечного повреждения

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и их значимость (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
<i>До операции</i>		
Гемоглобин	r=-0,243, p=0,018*	r=-0,262, p=0,011*
Гематокрит	r=-0,223, p=0,031*	r=-0,230, p=0,026*
<i>Этап T₂ (30 минута ИК):</i>		
Гемоглобин	r=-0,176, p=0,090	r=-0,260, p=0,011*
Гематокрит	r=-0,140, p=0,179	r=-0,213, p=0,039*
<i>Пациенты, у которых во время анестезии отмечены значения:</i>		
Гемоглобин (<90 г/л)	r=0,343, p=0,001*	r=0,318, p=0,002*
Гематокрит (<25%)	r=0,239, p=0,020*	r=0,305, p=0,003*
<i>Этап T₃ (15 минута после завершения общей анестезии):</i>		
Гемоглобин	r=-0,076, p=0,467	r=-0,099, p=0,343
Гематокрит	r=0,002, p=0,983	r=-0,027, p=0,793
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05).		

Накопление лактата в венозной крови с этих позиций могло восприниматься как косвенное подтверждение перенесенной ими (в том числе тканью почек) ишемии. Аргументом в пользу такого заключения могут служить данные, представленные на рисунке 2, демонстрирующие зависимость между значениями

предоперационного уровня гемоглобина и лактата на 30 минуте искусственного кровообращения, а также выявленная корреляция между уровнем лактата в третьей точке исследования и фактом развития ОПП в послеоперационном периоде (таблица 13).

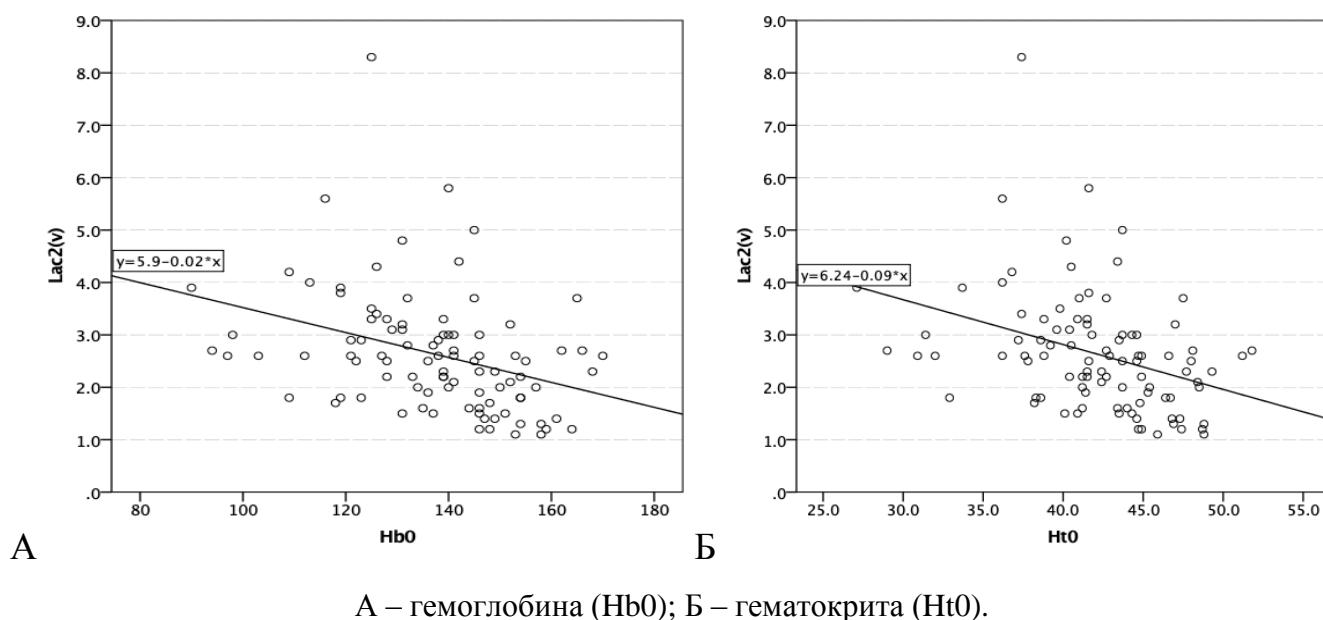


Рисунок 2 – Зависимость уровня лактата в смешанной венозной крови на 30 минуте после начала искусственного кровообращения (Lac2) от предоперационных уровней

Таблица 13 – Динамика показателей газообмена в тканях во время анестезии

Параметры	15 мин после начала общей анестезии (Т ₁)	30 мин после начала искусственного кровообращения (Т ₂)	15 мин после окончания общей анестезии (Т ₃)
p _a O ₂ (мм рт. ст.)	424±66	363±51	311±66
Доставка кислорода (мл×мин ⁻¹ ×м ⁻²)	255±49	234±41	284±47
Потребление кислорода (мл×мин ⁻¹ ×м ⁻²)	52±11	44±10	76±17
Экстракция кислорода (%)	20,7±4,6	19,0±4,4	27,2±5,8
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия статистически значимы (p<0,05).			

Таким образом, полученные в результате анализа данные не выявили сильных ассоциаций ни времени аноксии, ни самой общей длительности искусственного кровообращения со значимым (с позиций определения ОПП) уровнем креатинина в раннем послеоперационном периоде. Также мы не проследили зависимости значимого в рамках дефиниции ОПП по KDIGO снижения функции почек с интраоперационными значениями СИ, САД, ЦВД. Оценка значимости показателя объемной скорости кровотока в контуре искусственного кровообращения тоже не выявила прямого его влияния на острую дисфункцию почек.

Более значимым фактором, ассоциированным с повреждением почек, оказалась анемия – интраоперационные показатели как гемоглобина, так и гематокрита достоверно влияли на развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде. И в этом контексте найденная нами связь между содержанием кислорода в артериальной и венозной крови и фактом ОПП, усиливала позиции анемии как фактора риска. Кроме того, связь анемии с уровнем послеоперационного лактата подтвердила важность фокусирования внимания на контроле анемии в интра- и ближайшем послеоперационном периодах.

3.4 Оценка факторов риска развития острого повреждения почек с учетом его тяжести и уровня биомаркеров

Из данных таблицы 14 следует, что у пациентов с наиболее выраженной почечной дисфункцией (подгруппа № 3) была самой большой продолжительность ИК, самые низкие показатели гемоглобина на 30-й минуте искусственного кровообращения (T_2), 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 14 – Значимость некоторых факторов риска в развитии ОПП

Показатели и точки измерения	Подгруппы			Значимость различий (p)
	1-я (n=39)	2-я (n=32)	3-я (n=26)	
Длительность ИК (мин)	78±11	93±23	116±26	p ₁₋₂ =0,063 p ₁₋₃ =0,042* p ₂₋₃ =0,036*
Гаптоглобин (перед операцией) (мг/л)	1,6±1,9	1,33±0,5	1,42±0,7	p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ =0,036* p ₂₋₃ =0,051
Гемоглобин (Т ₂) (г/л)	107±21	94±14	68±15	p ₁₋₂ =0,033* p ₁₋₃ =0,018* p ₂₋₃ =0,025*
Свободный гемоглобин (Т ₄) (г/л)	0,8±1,2	1,2±0,31	1,9±0,52	p ₁₋₂ =0,013* p ₁₋₃ =0,009* p ₂₋₃ =0,044*
Примечание – данные представлены в виде M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение; * – различия статистически значимы (p<0,05).				

В таблице 15 отражена зависимость этих же показателей с уровнями NGAL, альбумина и IgG. Эти данные отчетливо показали наличие связи между продолжительностью искусственного кровообращения и повышенным уровнем свободного гемоглобина с уровнем перечисленных биомаркеров, повышение которого свидетельствовало о прямом повреждающем воздействии не только на каналы, но и на клубочки. Подтвердилось и то, что сниженные значения гемоглобина, отмеченные на 30-й минуте искусственного кровообращения, также связаны с ОПП. Более того, в этом случае проявилась и значимая зависимость роста значений биомаркеров в моче у больных с исходно сниженным уровнем гаптоглобина, который способен связывать свободный гемоглобин.

Таблица 15 – Взаимосвязь факторов риска и повышенных значений биомаркеров в 3-й подгруппе через 24 часа после операции

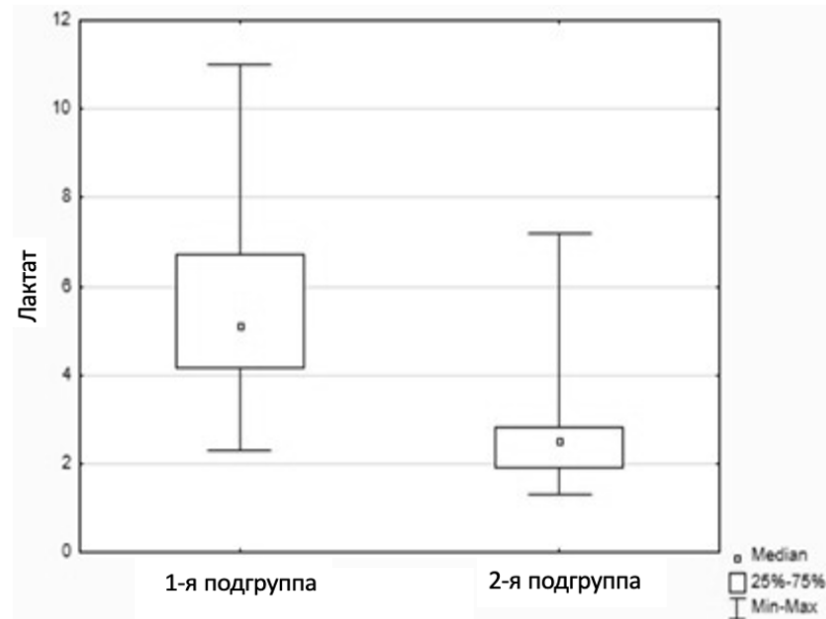
Факторы риска	Коэффициент корреляции (r) / значимость различий (p)		
	NGAL более 100 нг/мл	альбумин более 25 мг/л	IgG более 10 мг/л
Длительность ИК более 90 мин	0,804/0,003*	0,795/0,009*	0,811/0,000*
Гаптоглобин менее 1,5 (T ₀) (мг/л)	-0,856/0,001*	-0,890/0,016*	-0,713/0,011*
Гемоглобин менее 90 (г/л) (T ₂)	-0,764/0,037*	-0,646/0,005*	-0,892/0,027*
Свободный гемоглобин более 1 (г/л) (T ₄)	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).			

Таким образом, в отличие от результатов оценки чисто клинических данных, показавших слабую корреляцию с ОПП параметров гемодинамики, использующихся при стандартном мониторинге, проведение анализа значимости факторов риска с учетом уровней биомаркеров и различий в выраженности проявлений почечной дисфункции, более отчетливо показало влияние на развитие почечной дисфункции как продолжительности искусственного кровообращения, так и выраженности гемодилюции с большими значениями свободного гемоглобина.

В связи с этим мы повторно проанализировали роль и других факторов, связанных с проведением искусственного кровообращения, но с использованием несколько иных методических подходов.

Влияние среднего перфузионного давления (СПД) на динамику биомаркеров ОПП. Поскольку за критический порог значения СПД, ниже которого возникает угроза снижения периферической перфузии, нами принято значение в 60 мм рт. ст. (см. главу 2), мы также разделили пациентов по данному критерию (а – 60 и ниже; б – выше 60 мм рт. ст.).

Анализ показал статистически значимые разные уровни лактата в данных подгруппах через 15 минут после завершения общей анестезии ($p < 0,05$) (рисунок 3).

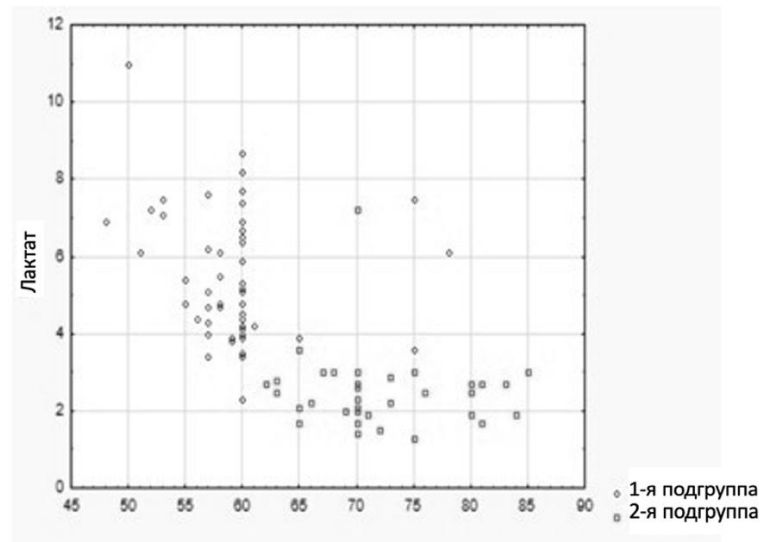


1 – СПД меньше 60 мм рт. ст.; 2 – СПД больше 60 мм рт. ст.

Рисунок 3 – Уровень лактата в венозной крови через 15 мин после окончания общей анестезии Лас3(v) в зависимости от уровня СПД (МРР)

Выявленная значительная отрицательная корреляция ($R_s = -0,67$, $p < 0,0001$) между уровнем венозного лактата после искусственного кровообращения и реальными значениями среднего перфузионного давления более 60 мм рт. ст. отражала значимое влияние данного параметра гемодинамики на уровень периферической тканевой перфузии (рисунок 4).

ROC-анализ (рисунок 5) также подтвердил в целом известный факт, что уровень лактата убедительно выступает в качестве маркера периферической гипоперфузии, а разделение СПД на критериальные уровни может служить основой для оценки риска развития ОПП.



1 подгруппа – СПД меньше 60 мм рт.ст.; 2 подгруппа – СПД больше 60 мм рт. ст.

Рисунок 4 – Распределение пациентов по уровню лактата в венозной крови через 15 мин после окончания общей анестезии Лас3(v) в зависимости от уровня СПД (МРР)

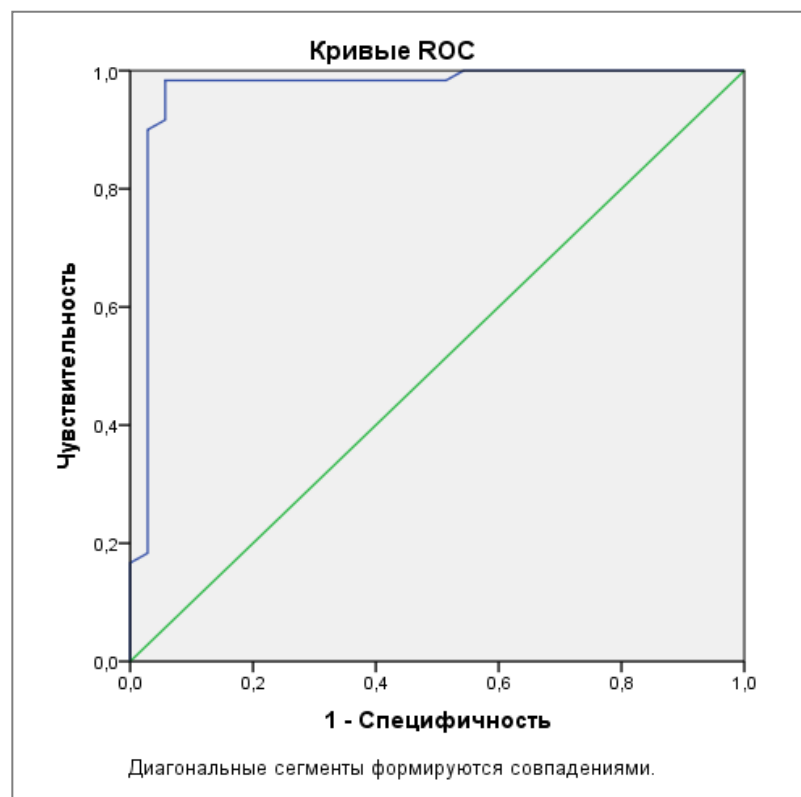


Рисунок 5 – Чувствительность и специфичность лактата (ROC-анализ) для популяционных подгрупп по СПД

Проверка ассоциации СПД после завершения искусственного кровообращения с фактом ОПП через 24 часа и 48 часов привела к положительному заключению (в отличие от ранее проверенной корреляции ОПП и среднего артериального давления, а также ЦВД). Она носила обратно-пропорциональный характер и была сильной и достоверной как через 24 часа, так и через 48 часов (таблица 16). На начальном этапе анестезии (T_1) такая корреляция отсутствовала. Это вполне объяснимо, но важно, поскольку свидетельствовало об исходно адекватной перфузии тканей.

Таблица 16 – Взаимосвязь среднего перфузионного давления с фактом развития острого почечного повреждения

Этапы	Коэффициенты корреляции (r) и значимость различий (p)		
	уровень лактата	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
	(n=97)	(n=58)	(n=26)
Значение СПД этап T_1 (15 минут после начала анестезии)	r=-0,046, p=0,611	r=-0,039, p=0,836	r=-0,016, p=0,828
Значение СПД этап T_3 (15 минута после завершения общей анестезии)	r=-0,503, p=0,041*	r=-0,717, p=0,036*	r=-0,801, p=0,028*
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05).			

С учетом зависимости нарастания лактата от СПД, мы также проверили связь между СПД (уровни более и менее 60 мм рт. ст.) и фактом развития ОПП (как по значимости роста креатинина, так и по уровням некоторых биомаркеров) через 24 часа после завершения операции. Проверка связи между низкими значения СПД и ОПП по KDIGO выявила значимую достоверную связь. Еще более отчетливая связь проявилась с повышением уровня биомаркеров ОПП выше пороговых значений (таблица 17). Это подтвердило важное значение СПД как фактора риска развития тубулярной и гломерулярной дисфункции в раннем послеоперационном периоде (таблица 18).

Таблица 17 – Взаимосвязь уровня СПД и повышенных значений лактата, креатинина и биомаркеров через 24 часа после операции

Уровень СПД	Коэффициент корреляции (r) /значимость различий (p)				
	Лактат более 2,2 ммоль/л	Креатинин, повышение более 0,026 ммоль/сутки	Цистатин С более 0,1 мг/мл	Альбумин более 25 мг/л	IgG более 10 мг/л
СПД более 60 мм рт. ст.	0,412/0,709	0,284/0,618	0,104/0,634	0,115/0,733	0,211/0,540
СПД менее 60 мм рт. ст.	-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).					

Таблица 18 – Различия в уровнях лактата и биомаркеров почечного повреждения у пациентов с СПД более 60 мм рт. ст. и СПД менее 60 мм рт. ст. через 24 часа

Биомаркер	СПД менее 60 мм рт. ст.	СПД более 60 мм рт. ст.	Значимость различий (p)
Лактат, ммоль/л	4,6 (2,5-11,6)	2,5 (1,4-7,2)	0,022*
NGAL, нг/мл	473,1 (235,7-749,5)	111,3 (53,4-152,9)	0,003*
Альбумин, мг/л	174,6 (151,2-236,9)	35,8 (21,3-52,5)	0,006*
IgG, мг/л	61,7 (24,9-88,5)	9,7 (7,1-14,4)	0,002*
Примечание – данные представлены в виде Me-IQR – медиана и межквартильный размах; * – различия статистически значимы (p<0,05).			

Таким образом, проведенный нами анализ доказал сильную ассоциацию низкого СПД (менее 60 мм рт. ст.) с повышением биомаркеров повреждения не только тубулярных, но и, самое главное, гломерулярных (причем как селективных, так и неселективных). Это делает данный параметр гемодинамики чрезвычайно важным и необходимым элементом расширенного интраоперационного мониторинга при операциях, проводимых с искусственным кровообращением.

3.5 Оценка прогностической значимости факторов риска и биомаркеров

Для оценки вероятности того, будет ли ОПП транзиторным или персистирующим, изначально был использован корреляционный анализ. Подтверждено предположение, что развитие ОПП после операции зависит от исходного состояния функции почек (коэффициент взаимной сопряженности составил 0,394, $p=0,001$). Для количественной оценки степени этого влияния была применена мультиномиальная логистическая регрессия. В результате (таблица 19) установлено, что вероятность развития стойкого послеоперационного ОПП значимо увеличивалась только при исходном наличии 3-й стадии ХБП.

Таблица 19 – Результаты оценки модели мультиномиальной логистической регрессии для зависимой переменной «группа по ОПП» (опорная категория – без ОПП) и независимой – «степень исходного ХБП» (опорная категория – 1 степень)

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Подгруппа № 2, транзиторное ОПП (до 24 ч, n=32)	Константа	-0,182	0,428	0,181	0,670	–
	ХБП 2 ст.	-0,029	0,538	0,003	0,957	0,971
	ХБП 3 ст.	-0,223	0,775	0,083	0,773	0,800
Подгруппа № 3, продолжительное ОПП (до 48 ч и более, n=26)	Константа	-2,485	1,041	5,700	0,017*	–
	ХБП 2 ст.	1,925	1,102	3,053	0,081	6,857
	ХБП 3 ст.	3,332	1,150	8,403	0,004**	28,000
Хи-квадрат	18,884	p	0,001**	Псевдо R- квадрат	Кокса и Снелла	0,177
					Нэйджелкерка	0,200
					Макфаддена	0,090
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05); ** – (p<0,01).						

В частности, по сравнению с пациентами, имевшими 1-ю стадию ХБП, она возрастала в 28 раз. В то же время транзиторное послеоперационное нарушение функции почек не зависило ни от 2-й, ни от 3-й стадии дисфункции почек до оперативного вмешательства.

Факт развития ОПП также достоверно оказался связанным с возрастом пациента (величина эмпирического корреляционного отношения равна 0,611, $p=0,001$). Однако при оценке данных мультиномиальной логистической регрессии (таблица 20) его влияние на развитие транзиторного ОПП оказалось незначимым, хотя вероятность попасть в 3-ю подгруппу увеличивалась с каждым годом в 1,14 раза.

Таблица 20 – Результаты оценки модели мультиномиальной логистической регрессии для зависимой переменной «группа по ОПП» (опорная категория – без ОПП) и независимой – возраст пациента

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Подгруппа № 2, транзиторное ОПП (до 24 ч, n=32)	Константа	-2,450	1,915	1,636	0,201	–
	Возраст, лет	0,036	0,031	1,374	0,241	1,037
Подгруппа № 3, продолжительное ОПП (до 48 ч и более, n=26)	Константа	-8,487	2,543	11,138	0,001**	–
	Возраст, лет	0,127	0,039	10,565	0,001**	1,136
Хи-квадрат	13,3014	p	0,0013*	Псевдо R- квадрат	Кокса и Снелла	0,128
					Нэйджелкерка	0,145
					Макфаддена	0,063

Примечание – * – различия статистически значимы ($p<0,05$); ** – ($p<0,01$).

Результаты корреляционного анализа по оценке связи факта развития ОПП с другими факторами представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Оценка связи пациентов с фактом ОПП с факторами

Показатель	Эмпирическое корреляционное отношение («эта»)	p (хи-квадрат)
Длительность ИК	0,971	<0,0001**
Среднее перфузионное давление (Т ₃)	0,795	<0,0001**
Гемоглобин (Т ₂)	0,851	<0,0001**
Лактат в см. венозный (Т ₃) – в смешанной венозной крови	0,731	0,05*
NGAL (Т ₁)	0,786	0,656
NGAL (Т ₃)	0,975	<0,0001**
NGAL (Т ₄)	0,996	<0,0001**
β_2 -микроглобулин (Т ₁)	0,809	0,986
β_2 -микроглобулин (Т ₃)	0,991	0,28
β_2 -микроглобулин (Т ₄)	0,996	0,546
α_1 -микроглобулин (Т ₁)	0,743	0,218
α_1 -микроглобулин (Т ₃)	0,996	0,043*
α_1 -микроглобулин (Т ₄)	0,316	0,016*
Альбумин (Т ₁)	0,435	0,528
Альбумин (Т ₃)	0,525	<0,0001**
Альбумин (Т ₄)	0,794	<0,0001**
IgG (Т ₁)	0,251	0,09
IgG (Т ₃)	0,928	<0,0001**
IgG (Т ₄)	0,953	<0,0001**
KIM1 (Т ₁)	0,943	0,041*
KIM1(Т ₃)	0,723	<0,0001**
KIM1(Т ₄)	0,576	<0,0001**

Продолжение таблицы 21

Показатель	Эмпирическое корреляционное отношение («эта»)	p (хи-квадрат)
Цистатин С (Т ₁)	0,276	0,238
Цистатин С (Т ₃)	0,917	<0,0001**
Цистатин С (Т ₄)	0,955	<0,0001**
Свободный гемоглобин (Т ₃)	0,786	<0,0001**
Гаптоглобин (Т ₀)	0,804	<0,0001**
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05); ** – (p<0,01).		

Как видно из таблицы, развитие послеоперационного ОПП не зависело от исходных уровней биомаркеров: NGAL, β_2 -микроглобулина, α_1 -микроглобулина, IgG, цистатина С и альбумина в моче. Причем значения β_2 -микроглобулина оказались неинформативными и при оценке их в динамике. Значимость же других маркеров в последующем возрастала. Подтверждено влияние на развитие ОПП и таких факторов, как длительность ИК, среднее перфузионное давление, дооперационный уровень гаптоглобина, снижение в процессе ИК концентрации гемоглобина и повышения свободного гемоглобина (Т₃).

Высокие значения эмпирического корреляционного отношения свидетельствовали о достаточно тесной принадлежности исследуемых факторов к факту ОПП. Поскольку все они патогенетически также взаимосвязаны и между собой, во избежание эффекта мультиколлинеарности в качестве инструмента для разработки прогностических алгоритмов мы опять использовали не многофакторный анализ, а мультиномиальную логистическую регрессию. Отталкиваясь от конечного известного результата, применительно к каждой подгруппе (нет ОПП, транзиторное и стойкое ОПП) были разработаны универсальные алгоритмы, позволявшие менять значения аргументов для оценки их значимости в генезе ОПП:

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (6)$$

$$P(Y = 2) = \frac{\exp(Z_2)}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (7)$$

$$P(Y = 3) = \frac{\exp(Z_3)}{1 + \exp(Z_2) + \exp(Z_3)}, \quad (8)$$

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.

При этом выделили две модели: в одной (№ 1) в число факторов риска включили свободный гемоглобин (T_3), гаптоглобин (T_0), гемоглобин (T_2), СПД (T_3), лактат в смешанной венозной крови (T_3), а в другой (№ 2) – длительность ИК и концентрацию альбумина в моче в 1-е сутки после операции (T_4).

При оценке результатов прогнозирования (проводили с использованием метода максимального правдоподобия) принадлежность к 1-й подгруппе (без ОПП) была выбрана в качестве опорной категории, с которой сравнивали коэффициенты и отношения шансов, полученные во 2-й или 3-й подгруппах. Это позволяло судить, повышались или снижались шансы у пациента быть отнесенным к этим подгруппам при изменении избранных параметров. В связи с тем, что модели множественного выбора не являются линейными, для подтверждения значимости получаемых моделей использовали так называемый «псевдо R-квадрат».

После соответствующей математической обработки алгоритмы для проведения расчетов применительно ко 2-й и 3-й подгруппам приобрели следующий вид:

$$Z_2 = -16,998 + 5,436 \times FeHb3 - 2,272 \times Hp(1) + 0,036 \times Hb2 - 0,306 \times \\ \times MPP3 - 0,773 \times Lac3(v), \quad (9)$$

$$Z_3 = -44,379 + 7,505 \times FeHb3 - 4,149 \times Hp(1) - 1,137 \times Hb2 - 0,505 \times \\ \times MPP3 - 1,164 \times Lac3(v), \quad (10)$$

В таблице 22 представлены результаты изучения эффективности модели № 1. При оценке по критерию Вальда обоснованности включения указанных выше параметров в первое уравнение, разработанное на основе данных пациентов 2-й подгруппы (с транзиторным ОПП), полученные значения коэффициентов большинства параметров (кроме коэффициента при значениях гемоглобина в точке T_2), признаны статистически значимыми. При использовании второго уравнения, рассчитанного на основании имевшихся данных по пациентам 3-й подгруппы (продолжительное ОПП), статистическая значимость коэффициента, установленного для гемоглобина (T_2), возросла ($p=0,02$), а остальных – сохранилась. В связи с этим включение данного фактора во второе уравнение мы посчитали оправданным.

Таблица 22 – Результаты оценки модели мультиномиальной логистической регрессии для зависимой переменной «подгруппа по исходам ОПП» (опорная категория – 1-я подгруппа) (Модель 1)

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Подгруппа № 2, транзиторное ОПП (до 24 ч, n=32)	Константа	16,998	6,847	6,163	0,013*	–
	Своб.гемогл. (T_3)	5,436	1,615	11,332	0,001**	229,520
	Гаптоглобин (T_0)	-2,272	0,858	7,019	0,008**	0,103
	Гемоглобин (T_2)	0,036	0,033	1,203	0,273	1,037
	СПД (T_3)	-0,306	0,107	8,213	0,004**	0,736
	Лактат см.в. (T_3)	-0,773	0,330	5,494	0,019*	0,462
Подгруппа № 3, продолжительное ОПП (до 48 ч и более, n=26)	Константа	44,379	12,205	13,222	<0,0001**	–
	Своб.гемогл. (T_3)	7,505	1,840	16,644	<0,0001**	1816,816
	Гаптоглобин (T_0)	-4,149	1,211	11,743	0,001**	0,016
	Гемоглобин (T_2)	-0,137	0,059	5,436	0,020*	0,872
	СПД (T_3)	-0,505	0,156	10,416	0,001**	0,604
	Лактат см.в. (T_3)	-1,164	0,450	6,676	0,010*	0,312

Продолжение таблицы 22

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Хи-квадрат	136,202	p	<0,0001**	Псевдо R-квадрат	Кокса и Снелла	0,754
					Нэйджелкерка	0,851
					Макфаддена	0,646
Примечание – * – различия статистически значимы (p<0,05); ** – (p<0,01).						

Искусственное изменение величин аргументов (факторов риска) при расчетах по этим уравнениям показало, что повышение свободного гемоглобина на 1 единицу (1 единица – это 0,1 г/л) повышало шансы пациента относиться к подгруппе № 2 по ОПП почти в 230 раз, а к подгруппе № 3 – в 1817 раз. Повышение остальных показателей либо не сказывалось на исходе, либо вело к снижению шансов развития ОПП. Так, расчетное повышение исходного уровня гаптоглобина (T_0) на 1 единицу (1 единица – это 0,1 мг/л) снижало шансы быть отнесенными к подгруппе № 2 в 0,103 раз, а к подгруппе 3 – в 0,016 раз. Повышение гемоглобина (T_2) на 1 единицу (1 единица – это 1 г/л) снижало шансы отнесения к подгруппе № 3 в 0,872 раза (шансы отнесения к подгруппе 2 не подлежали интерпретации вследствие статистической незначимости коэффициента). Повышение среднего перфузионного давления (T_3) на 1 единицу (1 единица – это 1 мм рт. ст.) снижало шансы относиться к подгруппе № 2 в 0,736, а к подгруппе № 3 – в 0,604 раза, а лактата смешаной венозной крови (T_3) (1 единица – это 0,1 ммоль/л) в 0,462 и в 0,312 раза соответственно.

Соотношение шансов повреждающих факторов также можно интерпретировать с позиций усугубление тяжести ОПП при снижении исходного уровня гаптоглобина, уровня гемоглобина и СПД на 1 ед.

Таким образом, при использовании данного уравнения математически продемонстрировано, что появление в крови свободного гемоглобина – важный фактор генеза повреждения почек при проведении искусственного кровообращения. Совокупность негативных изменений факторов риска повышает вероятность развития ОПП после операции.

В модель № 2, разработанную аналогичным образом, в качестве аргументов включили длительность ИК, как интегрального показателя, влияющего на активизацию различных факторов риска ОПП, и уровень альбумина в моче (T_4). Она также подтвердила свою значимость по критерию хи-квадрат ($p < 0,0001$), и коэффициенты, рассчитанные применительно к ним, по критерию Вальда были значимы (таблица 23). Совместное использование этих двух факторов показало, что 70,5% – 88,5% от полученной вариации отражает принадлежность пациента к подгруппе по ОПП. Это указывало на хорошее качество модели, несмотря на меньшее число задействованных факторов.

Таблица 23 – Результаты оценки модели мультиномиальной логистической регрессии для зависимой переменной «подгруппа по исходам ОПП» (опорная категория – 1-я подгруппа) (Модель 2)

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Подгруппа № 2, транзитное ОПП (до 24 ч, n=32)	Константа	-12,485	4,438	7,914	0,005**	–
	Длительность ИК	0,106	0,047	4,997	0,025*	1,111
	Альбумин (T_4)	0,146	0,065	5,011	0,025*	1,158

Продолжение таблицы 23

Подгруппа по ОПП	Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	Отношение шансов
Подгруппа № 3, продолжительное ОПП (до 48 ч и более, n=26)	Константа	-17,116	4,784	12,800	<0,0001**	—
	Длительность ИК	0,113	0,048	5,515	0,019*	1,120
	Альбумин (Т ₄)	0,177	0,066	7,165	0,007**	1,193
Хи-квадрат	148,745	p	<0,0001**	Псевдо R-квадрат	Кокса и Снелла	0,784
					Нэйджелкерка	0,885
					Мак-фаддена	0,705
Примечание — * — различия статистически значимы (p<0,05); ** — (p<0,01).						

Уравнения, отражающие суть модели № 2, выглядели следующим образом:

$$Z_2 = -12,485 + 0,106 \times CPB1 + 0,146 \times Microalb(24), \quad (11)$$

$$Z_3 = -17,116 + 0,113 \times CPB1 + 0,177 \times Microalb(24), \quad (12)$$

Результаты расчетов с их использованием показали, что повышение продолжительности ИК на 1 единицу (1 единица – это 1 минута) приводит к росту шанса быть отнесенным к подгруппе № 2 в 1,11 раз (или на 11 % на каждую условную единицу), а к подгруппе № 3 – в 1,12 раз (или на 12 % на каждую условную единицу).

Повышение концентрации альбумина в моче (Т₄) на 1 единицу (1 единица – это 1 мг/л) повышало шансы попасть в подгруппу № 2 в 1,16, а в подгруппу № 3 – в 1,19 раза, а, например, на 3 единицы (т.е. примерно на 3 мг/л) – на 48% и 57% соответственно.

Таким образом, эти данные показали, что увеличение продолжительности ИК в сочетании с обнаружением на следующий день в моче альбумина свидетельствует о большом риске развития персистирующего ОПП.

Попытка разработать с помощью мультиномиальной логистической регрессии алгоритмов для прогностической оценки вероятности развития послеоперационного ОПП (как транзиторного, так и персистирующего) привело к созданию довольно сложных уравнений, которыми трудно воспользоваться в практической работе. Пример такого уравнения, учитывающего всего два фактора (ИК и альбумин), представлен на рисунке 6. Однако с помощью современной вычислительной техники мы провели соответствующие расчеты показателей чувствительности и специфичности обеих моделей, используя ROC-анализ (рисунки 7, 8). Он показал, что оба этих показателя для 1-й и 2-й модели были очень близки. Расчетные же площади под каждой ROC-кривой (критерий AUC ROC) указали на то, что обе модели лучше оценивали принадлежность к 3-й подгруппе и несколько хуже – ко 2-й (таблица 24). Кроме того, несмотря на различное число включенных в модели факторов, 2-я модель по своей прогностической значимости не уступала первой и даже несколько ее превосходила. Это различие подтвердил и расчет показателей псевдо R-квадрата (см. таблицы 22, 23).

$$\begin{aligned}
 P(Y = 1) &= \frac{1}{1 + \exp(-12,485 + 0,106 \cdot CPB1 + 0,146 \cdot Microalb(24)) + \exp(-17,116 + 0,113 \cdot CPB1 + 0,177 \cdot Microalb(24))} \\
 P(Y = 2) &= \frac{\exp(-12,485 + 0,106 \cdot CPB1 + 0,146 \cdot Microalb(24))}{1 + \exp(-12,485 + 0,106 \cdot CPB1 + 0,146 \cdot Microalb(24)) + \exp(-17,116 + 0,113 \cdot CPB1 + 0,177 \cdot Microalb(24))} \\
 P(Y = 3) &= \frac{\exp(-17,116 + 0,113 \cdot CPB1 + 0,177 \cdot Microalb(24))}{1 + \exp(-12,485 + 0,106 \cdot CPB1 + 0,146 \cdot Microalb(24)) + \exp(-17,116 + 0,113 \cdot CPB1 + 0,177 \cdot Microalb(24))}
 \end{aligned}$$

Рисунок 6 – Вид итоговой формулы модели № 2

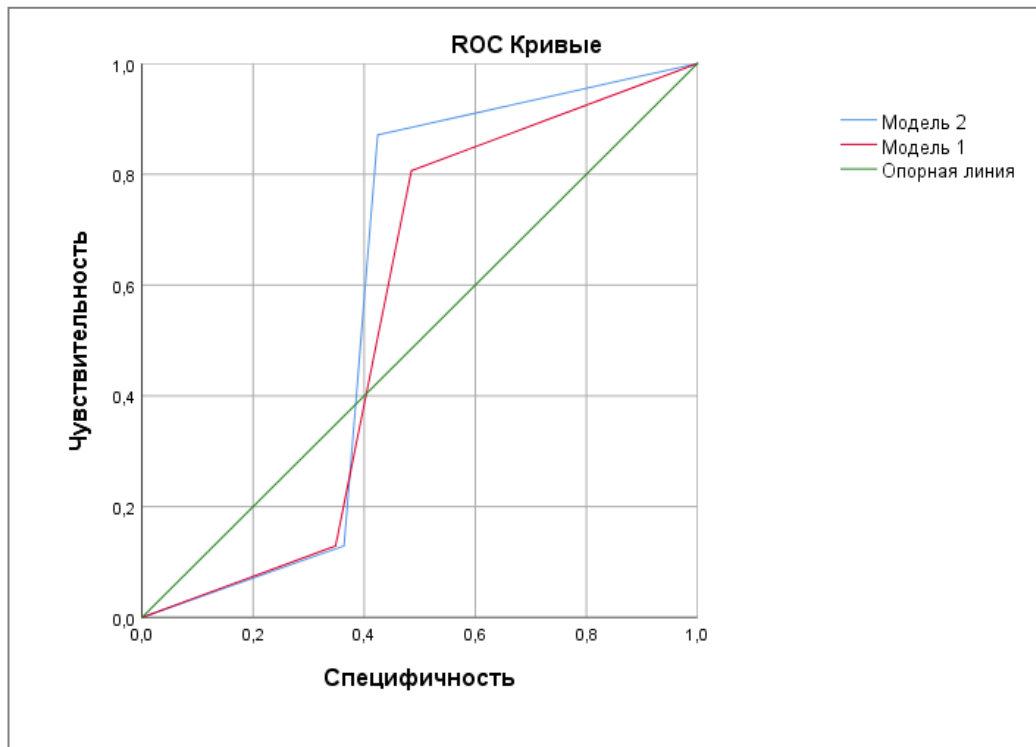


Рисунок 7 – Сравнение чувствительности и специфичности моделей № 1 и № 2 по прогнозированию развития транзиторной ОПП (ROC-кривые)

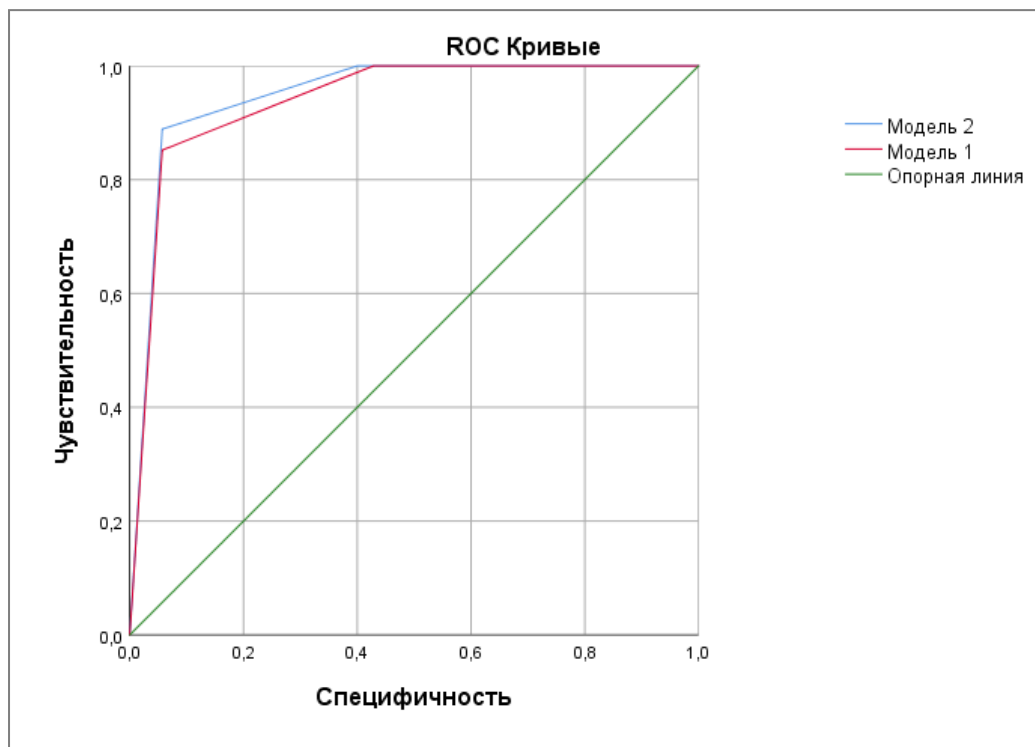


Рисунок 8 – Сравнение чувствительности и специфичности моделей № 1 и № 2 по прогнозированию развития персистирующей ОПП (ROC-кривые)

Таблица 24 – Площадь под ROC-кривой (AUC ROC)

Модель	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Модель 1	0,552	0,94
Модель 2	0,592	0,949

При проведении обратной проверки моделей на всей исследовательской группе пациентов (n=97) большая часть из них была правильно классифицирована по отношению к реальному факту отсутствия или наличия ОПП (1-я, 2-я, 3-я подгруппы), а часть – неверно (таблица 25).

Таблица 25 – Фактическая и прогнозируемая принадлежность пациентов к подгруппам

Показатели		Принадлежность к подгруппе		
Модель	Подгруппы	расчетные данные		реальные значения
		правильно	неверно	
Модель 1	1-я подгруппа	34	6	39
	2-я подгруппа	22	9	32
	3-я подгруппа	22	4	26
	<i>Всего</i>	<i>78</i>	<i>19</i>	<i>97</i>
Модель 2	1-я подгруппа	38	4	39
	2-я подгруппа	24	4	32
	3-я подгруппа	23	4	26
	<i>Всего</i>	<i>85</i>	<i>12</i>	<i>97</i>

На основании значений частот верного и неверного классифицирования были повторно рассчитаны показатели чувствительности и специфичности, представленные в таблице 26. Они подтвердили, что для модели № 2 характерны несколько более высокие и чувствительность, и специфичность, хотя и у модели

№ 1 эти показатели были достаточно хорошими (с точки зрения близости к 1). Подтверждено, что хуже всего обе модели относили пациентов ко 2-й подгруппе (транзиторное ОПП).

Таблица 26 – Чувствительность и специфичность прогнозных моделей

Модель	Подгруппа	Чувствительность	Специфичность
Модель № 1	1-я подгруппа	0,872	0,905
	2-я подгруппа	0,677	0,882
	3-я подгруппа	0,852	0,946
Модель № 2	1-я подгруппа	0,974	0,932
	2-я подгруппа	0,742	0,946
	3-я подгруппа	0,889	0,945

Учитывая, что из двух моделей вторая самая простая и в то же время не менее эффективная по предсказанию развития наиболее тревожного с клинических позиций состояния – персистирующего ОПП, для упрощения принятия практических решений были рассчитаны совокупные пороговые значения длительности ИК и концентрации альбумина в моче, которым соответствует та или иная вероятность стойкого нарушения функции почек (таблица 27).

Таблица 27 – Шкала оценки вероятности персистирующего (более 48 ч) острого повреждения почек

Показатель	Пределы значений			
Длительность искусственного кровообращения, мин	60-69	70-79	80-89	>90
Концентрация альбумина в моче, мг/л	<125	126-155	156-182	>183
Вероятность персистирующего ОПП (%)	<40	40-60	60-80	>80

С учетом высокого использования электронных историй болезни, выработанные универсальные алгоритмы по результатам примененной мультиномиальной регрессии (алгоритмы 6, 7, и 8) позволили разработать детальные калькуляторы вероятности попадания пациентов в подгруппы транзиторного или персистирующего ОПП, интегрируемые в медицинские электронные записи.

3.6 Исходы

Данные, представленные выше, показали, что практически у всех пациентов (95,9%) после операции возникла либо клинически латентная (скрытая), либо явная почечная дисфункция. Транзиторное ОПП, которое разрешилось к исходу вторых суток, имело место у 32 человек (2-я подгруппа). Этим пациентам не требовалось усиливать традиционную послеоперационную терапию специфическими приемами.

Особое внимание привлекли 26 больных, у которых проявления ОПП были более стойкими (3-я группа пациентов, у которых повышение креатинина в сыворотке крови выше базального уровня сохранялось от 48 ч и более). Как было отмечено выше (см. таблицы 5, 6), в большинстве случаев (n=18), проявление ОПП соответствовало 1 стадии. При этом и имевшаяся у них исходно ХБП тоже соответствовала 1 стадии. В 5-ти случаях 2-я стадия ОПП наслаивалась на 2-ю же стадию ХБП, а у всех больных с виражом креатинина, соответствовавшим 3-й стадии ОПП, исходно тоже была 3-я стадия ХБП. Таким образом, чем выраженнее были нарушения функции почек до операции, тем ярче проявлялась картина дополнительного острого повреждения почек, требовавшая определенной коррекции проводимой терапии.

Если в предоперационном периоде среди больных этой категории (с продолжительным течением ОПП) мочегонные препараты на постоянной

основе принимали 9 человек, то после операции, терапия лазером использовалась уже в 11 случаях (в дозе 0,1-1 мг/кг/час дозатором под контролем темпа диуреза $\geq 0,5$ мл/кг/час). У 6 больных пришлось подключать сеансы гемодиализа, 3 из которых в продленной модальности.

В таблице 28 представлены данные о сроках нахождения всех прооперированных больных в ОРИТ и в стационаре, а также потребность в ЗПТ. Даже принимая во внимание то, что на эти параметры влияют не только состояние функции почек, но и другие факторы (в частности, эффективность коррекции основной патологии), видно, что процесс выздоровления у пациентов с персистирующим ОПП проходил более медленно.

Таблица 28 – Влияние выраженности почечной дисфункции на течение послеоперационного периода

Подгруппы пациентов	Пребывание в ОРИТ, сутки	Пребывание в стационаре, сутки	Длительность ЗПТ, сутки
Подгруппа № 1, без ОПП (n=39)	1,4 \pm 0,3	12,2 \pm 3,5	0 (0)
Подгруппа № 2, транзиторное ОПП (до 24 ч, n=32)	1,7 \pm 0,9	12,5 \pm 3,3	0 (0)
Подгруппа № 3, продолжительное ОПП (до 48 ч и более, n=26)	3,8 \pm 2,1 *	15,1 \pm 6,5 *	5 \pm 1,2 *
Примечание – данные представлены в виде M \pm SD – среднее значение \pm стандартное отклонение; * – различия статистически значимы (p<0,05) в сравнении с 1-й и 2-й подгруппами (1-я и 2-я подгруппы между собой статистически не различались).			

Нужно отметить, что в 3-й подгруппе персистирующее ОПП чаще ассоциировалось с тяжелыми осложнениями: у 3-х пациентов развился синдром мультиорганной дисфункции с длительной потребностью в вазопрессорах,

искусственной вентиляции легких, методах экстракорпоральной гемокоррекции с летальным исходом.

Исходя из того, что современная концепция болезни почек ограничивает продолжительность периода их острого повреждения семью сутками, предполагая дальнейший переход такого повреждения в острую болезнь и затем в хроническую, мы проследили траекторию изменений креатинина в течение года как у больных с разной выраженностью послеоперационного ОПП, так и с учетом исходной стадии хронической болезни почек.

Признаки ОПП на ХБП в течение одной недели сохранялись у пациентов 3-й подгруппы в 6-ти случаях. Однако в последующем существенное повышение уровня базального креатинина отмечено у всех больных 3-й подгруппы. Более того, тенденция к повышению уровня креатинина была зафиксирована и у больных первых двух подгрупп, что указывало на существенную прогрессию ХБП (рисунок 9).

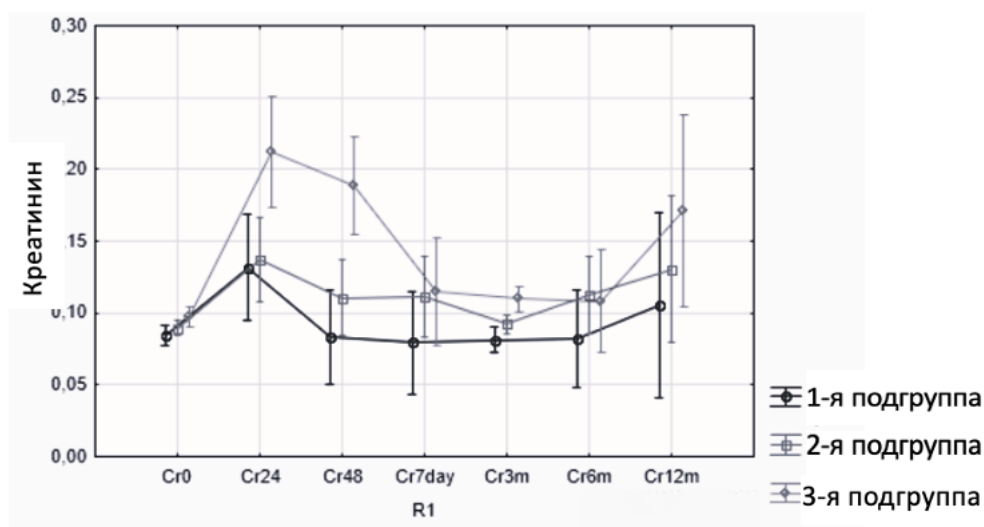


Рисунок 9 – Годовая динамика изменения креатинина в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах:

Cr0 (T0) – до операции, Cr24 (T4) – через 24 часа после операции,
 Cr48 (T5) – 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

Анализ годовой динамики базального уровня креатинина с учетом исходной стадии ХБП подтвердил данное заключение (рисунок 9). При обследовании в течение года пациентов выяснилось, что у 5-ти пациентов из 3-й подгруппы имелось прогрессирование ХБП до 4-й стадии, что сопровождалось неблагоприятными последствиями – 2-е из этих пациентов умерли.

Анализ летальности. Среди всех больных исследовательской группы в течение 28-ми суток умерло трое. При этом у двоих из них после операции проявилась 3-я стадия ОПП на ХБП, а у одного – 1-я. Причем в первом случае два летальных исхода произошли среди 11 пациентов с исходной ХБП 3 ст., а во втором случае одна смерть зафиксирована среди 35 больных с исходной ХБП 1 ст. Статистический анализ различий ($p=0,21$), а также изучение историй болезни этих пациентов не дали убедительных оснований утверждать, что худший исход был исключительно связан с более высокой исходной степенью хронической дисфункции почек.

Пациенту А., 72 лет с диагнозом ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения III ф. кл., гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст., ХСН II ф. кл. выполнено аутовенозное аорто-коронарное шунтирование 2-й ветви тупого края, задней межжелудочковой артерии в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После искусственного кровообращения, сопровождавшегося кровопотерей, отмечались явления ППСН, требовавшие постоянной инфузии эпинефрина в дозе 0,03-0,05 мкг/кг×мин и норэпинефрина в дозе 0,05-0,08 мкг/кг×мин в течение первых 8 часов раннего послеоперационного периода. На 11-м часу пребывания в ОРИТ у пациента на фоне стабильной гемодинамики и компенсированного газообмена отмечен подъем сегмента ST в I, II, aVL, V1-6 отведениях ЭКГ. В анализе на тропонин I – повышение показателя до 15,2 нг/мл. Гемодинамическая нестабильность потребовала присоединения инотропных и вазопрессорных препаратов: эпинефрин 0,05-0,12 мкг/кг×мин и норэпинефрина в дозе 0,2-1,5 мкг/кг×мин. Проведенная экстренная коронарография показала тромбирование общего ствола левой коронарной

артерии, произведена реканализация. В последующие сутки сохранялись признаки выраженной сердечной недостаточности, сопровождающиеся развитием синдрома мультиорганной дисфункции. Нарастающее острое повреждение почек потребовало проведение заместительной почечной терапии. На 3-и сутки пребывания в ОРИТ у пациента отмечается эпизод фибрилляции желудочков, рефрактенной к электроимпульсной терапии, перешедший в асистию. Мероприятия расширенной сердечно-лёгочной реанимации продолжены, неэффективны в течение последующих 30 минут. Причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность, причиной которой стал острый трансмуральный инфаркт миокарда передне боковой стенки левого желудочка, на аутопсии площадь поражения 10 см^2 .

Пациент Ч., 61 г. Диагноз: Инфекционный эндокардит с поражением митрального, аортального клапанов. Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана 3 ст., аортального клапана 2 ст., трикуспидального клапана 3 ст., легочная гипертензия 2 ст., ХСН II ф. кл. ХБП 3 ст., анемия легкой степени тяжести.

Выполнено триангулярная резекция и пластика передней створки митрального клапана, кольцевая аннулопластика митрального клапана, комиссуротомия, плоскостная резекция коронарной створки и триангулярная резекция некоронарной створки аортального клапана в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. В ходе операции отмечалось снижение уровня гемоглобина до 52 г/л, которое компенсировалось реинфузией собственных эритроцитов и гемотрансфузией донорской эритроцитарной взвеси. После отключения от искусственного кровообращения отмечались проявления ППСН в виде снижения СИ до $1,7 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$, сопровождающейся транзиторным нарушением ритма по типу фибрилляции-трепетания предсердий, что потребовало применения инотропной поддержки эпинефрином в дозировках $0,08-0,12 \text{ мкг/кг} \times \text{мин}$ в раннем послеоперационном периоде. В течение первых суток отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания признаков повреждения почек вплоть до 3 стадии по KDIGO,

потребовавшей проведения сеансов ЗПТ в продленном режиме с учетом сохраняющейся гемодинамической нестабильности. Нарастающие при этом признаки интерстициально-альвеолярного отека легких требовали респираторной поддержки. Пациент провёл в ОРИТ 15 суток, в течение которых отмечались прогрессирования сердечной, дыхательной и почечной недостаточности. На 8 сутки пребывания в ОРИТ у пациента отмечается нарастание присоединения инфекции с развитием системного воспалительного ответа. Проведенное обследование выявило признаки острого медиастинита, что потребовало повторного оперативного вмешательства. На 15 сутки после операции по коррекции клапанной патологии пациент скончался от септического шока.

Пациентке К., 73 лет с диагнозом ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз (ОИМ 13.11.2013 г.) стенокардия напряжения III ф. кл., гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст., ХСН II ф. кл., ХБП 3 ст., выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии, огибающей ветви левой коронарной артерии и маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После искусственного кровообращения отмечались явления ППСН с потребностью введения эпинефрина в дозе 0,08-0,12 мкг/кг×мин и норэпинефрина в дозе 0,06-0,5 мкг/кг×мин в течение первых 5 часов раннего послеоперационного периода; к третьим суткам на фоне прогрессирования сердечной недостаточности по данным ЭхоКГ с высоким уровнем маркеров кардиоспецифичного повреждения, у больной отмечалось нарастание признаков острого повреждения почек до 3 стадии по KDIGO, что потребовало начала заместительной почечной терапии в продленном режиме. На вторые сутки послеоперационном периоде у больной сохранялись признаки диффузного кровотечения из послеоперационной раны, в связи с чем выполнена ревизия послеоперационной раны. В дальнейшем у пациентки отмечалось прогрессирование признаков мультиорганной дисфункции. На 13-е сутки у пациентки отмечено появление фебрильной температуры с нарастанием

признаков системного воспалительного ответа. При обследовании выявлена двусторонняя пневмония. На 19-й день после первого оперативного вмешательства пациентка умерла, причина смерти – септический шок.

Однако поскольку в течение года умерло еще 2 пациента из числа имевших ХБП 3 ст. из подгруппы персистирующего ОПП (3-я подгруппа) (таблица 29), то превалирование смертности среди них стало отчетливым, а разница в летальности – значимой ($p=0,0003$).

Таблица 29 – Распределение годовой смертности в группах в зависимости от стадии ХБП

Группа по стадии ХБП	Выжившие	Умершие
1 стадия, абс., (%) n=38	37 (97,2)	1 (2,8)
2 стадия, абс., (%) n=46	46 (100,00)	0 (0,00)
3 стадия, абс., (%) n=13	9 (69,2)	4 (30,8)
Всего (97)	92 (94,8)	5 (5,2)

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования подтвердили большую вероятность почечной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах. При использовании критериев KDIGO (по креатинину) признаки ОПП обнаружены у 59,8% пациентов через 24 часа и 26,8% через 48 часов, что в целом соответствует данным других авторов [126]. Обратила на себя внимание транзиторность изменений: через 48 ч после операции у почти половины больных признаки повреждения почек уже отсутствовали, однако в ряде случаев (7 пациентов) они, наоборот, появились. Это обстоятельство указывало на то, что факторы агрессии в интраоперационном периоде достаточно значимы для того, чтобы на какой-то период вызвать дезадаптацию ауторегуляции скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, при прекращении воздействия повреждающих факторов и при отсутствии тяжелого повреждения паренхимы почки в состоянии восстановить процесс фильтрации креатинина. И наоборот, при появлении даже незначительных новых факторов агрессии или продолжении действия прежних (например, вазопрессорной терапии), дисфункция усугубляется.

Сохранение повышенного уровня креатинина через 48 ч после оперативного вмешательства свидетельствует о том, что в определенной ситуации адаптационные механизмы могут быть неэффективны, и быстрая компенсация нарушенной функции почек за счет функциональных резервов невозможна. Данное предположение подтверждает тот факт, что при оценке эпидемиологии ОПП на основании динамики уровней биомаркеров почечного повреждения, в раннем послеоперационном периоде только у 4-х пациентов (4,1%) из 97 они не превышали верхних границ нормы ни сразу после ИК, ни через 24 часа после кардиохирургического вмешательства. В такой ситуации следует предположить более глубокие интраоперационные изменения почечной паренхимы, что

доказывает необходимость более детального изучения влияния факторов риска, через призму динамики биомаркеров.

Данные нашего исследования подтвердили, что изучение динамики в крови уровня креатинина недостаточно для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек у кардиохирургических больных. С помощью биомаркеров (в частности, отражающих факт тубулярного повреждения) наличие ОПП сразу после операции было нами констатировано у 95,9% прооперированных пациентов, а через 24 часа – у 73,2%. Таким образом, у части пациентов (в нашем случае почти у 40% прооперированных) ОПП после кардиохирургического вмешательства проявлялось кратковременно, а также протекало в латентной (субклинической форме). В контексте смены парадигмы отношения к острой дисфункции почек, постулированной рекомендациями KDIGO, этот факт, по нашему представлению, имеет большое практическое значение, так как акцентирует внимание на необходимость обращать внимание не только на повреждающие факторы в ходе операции, но и после нее (дегидратация, гиперволемиа, вазопрессорная терапия и пр.), поскольку они могут мешать почкам восстанавливать свои функции максимально быстро.

Любопытно, что у всех упомянутых выше 7-ми пациентов (см. гл. 3.1 и 3.2), у которых ОПП (по креатинину) проявилось на вторые послеоперационные сутки, уровни биомаркеров, отражающих факт повреждения проксимальных канальцев, были повышены как через 15 мин после прекращения искусственного кровообращения, так и через 24 часа после операции. В силу разных причин (использование норадреналина для гемодинамической стабилизации, изменение волемического статуса и т.п.) субклинические проявления сменились клиническими, проявившимися нарастанием концентрации креатинина в сыворотке крови. Подтверждением этому может служить следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 70 лет с диагнозом Подострый инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана. МН 3-4 ст. Недостаточность аортального клапана 2 ст. склеро-дегенеративной этиологии. ЛГ 2 ст. Пароксизмальная форма

трепетания-фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст. Хроническая сердечная недостаточность 3 ф. кл. выполнено протезирование аортального клапана, пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения и общей комбинированной анестезии. После искусственного кровообращения длительностью 128 минут, сопровождавшемся умеренной кровопотерей с минимальным уровнем интраоперационного гемоглобина 89 г/л, отмечались явления ППСН, требовавшие постоянной инфузии эпинефрина в дозе 0,05-0,07 мкг/кг×мин и норэпинефрина в дозе 0,05-0,1 мкг/кг×мин в течение первых 11 часов раннего послеоперационного периода. Через 24 часа после операции отмечалось снижение диуреза и повышение уровня креатинина в 2 раза от исходного, что было трактовано как ОПП прerenального генеза на фоне исходного ХБП 2 стадии, который, несмотря на применение рекомендации KDIGO вырос в 3 раза от исходного, отмечалась анурия, что потребовало проведение сеансов ЗПТ. На 4 сутки на фоне восстановления диуреза и снижения уровня азотемии, прекращены сеансы ЗПТ. Пациент переведен в профильное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения. При этом динамика биомаркеров ОПП: биомаркеры тубулярного повреждения NGAL, Цистатин С – значительное повышение через 15 минут после окончания общей анестезии, с тенденцией к снижению через 24 часа. В то же время маркер селективной протеинурии альбумин продолжил нарастать к 24 часам раннего послеоперационного периода.

Значимость биомаркеров в диагностике почечного повреждения оказалась неодинаковой. Наибольшую чувствительность, позволившую выделить субклиническое повреждение, показали цистатин С, NGAL, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин. В то же время КИМ-1, альбумин и иммуноглобулин G проявили меньшую чувствительность – изменение их уровня совпадало с динамикой креатинина, т.е. имело место при более тяжелом повреждении нефрона.

Повышение уровней биомаркеров тубулярной дисфункции при ОПП изучено давно. Их повышение отражает клинически значимое повреждение различных сегментов канальцев, ассоциированное с тяжелой дисфункцией почек намного раньше, чем креатинин. Так, например, исследование динамики биомаркеров у детей, подвергшихся открытым операциям на сердце, уровень NGAL повышался уже через 2 часа после ИК, а Цистатин С и KIM-1 через 6 часов после оперативного вмешательства и достоверно ассоциировались с развитием ОПП на основании повышения уровня креатинина [52].

Биомаркеры α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин с точки зрения оценки траектории ОПП изучены. Исследование M. Dehne et al., проведенное на хирургических пациентах в ОРИТ, показало, что повышение α_1 -микроглобулина за сутки предшествовало манифестации ОПП по выражению креатинина, а присутствие высоких значений IgG четко ассоциировано с тяжелой стадией ОПП [54].

В то же время предиктивность протеинурии в исходе ХБП изучена нефрологами достаточно в связи с их ролью эффективной дифференциации тубулярной/гломерулярной патологии. Несмотря на то, что сам по себе тубулярный некроз может ассоциироваться с повышением в моче α_1 -микроглобулина и β_2 -микроглобулина в связи с нарушением их сорбции эпителием проксимальных канальцев, однако их значительный рост связан с повышенной гломерулярной проницаемостью. Ряд исследований показали, что их повышение наряду с NGAL отражало большее повреждение структур клубочка и ассоциировалось с более тяжелым повреждением почек, потребность в диализе и развитием ХБП [116, 154].

Наши результаты согласуются с данными ряда исследований, установивших, что на повышенный уровень протеинурии также влияет степень предшествующей ХБП, что ассоциировано с высокой последующей смертностью от прогрессии почечной дисфункции, а также прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности [20, 133].

Обратило также на себя внимание различие в динамике исследованных биомаркеров у пациентов 2-й и 3-й подгрупп с ОПП. Так, если уровень креатинина и NGAL от момента окончания общей анестезии и к исходу 1-х суток снижался, то потери альбумина и IgG, наоборот, у многих пациентов продолжали увеличиваться. Мы полагаем, что это связано не только с медленным восстановлением функции клубочков, но и с нарушением регулируемого мегалином эндоцитоза альбумина проксимальным эпителием канальца при его повреждении. Есть данные, что именно этот механизм приводит к персистенции повышенной альбуминурии, в частности, при остром тубулярном некрозе [100].

Исходя из полученных нами данных, в нефроне наиболее уязвимыми оказались проксимальные канальцы, что, собственно, известно давно: В. Luke еще в 1946 году описал острый тубулярный некроз, как первый морфологический признак острой дисфункции почек [96]. Существенное нарастание уровня цистатина С, α_1 -микроглобулина и β_2 -микроглобулина показало, что в них, прежде всего, страдали процессы реабсорбции, в то время как повышение KIM-1 связано в большей степени с массивной ишемией тубулярного эпителия, который и являлся источником данного биомаркера. Эти данные совпадают с точкой зрения Т. Yang, S. Cossa и других, которые также показали, что начальные стадии тубулярного некроза манифестируется снижением реабсорбции цистатина С, α_1 -микроглобулина и β_2 -микроглобулина, в то время как KIM-1 – с массивированной ишемией тубулярного эпителия [38, 120].

Гломерулярное повреждение выявлялось значительно реже. Оно, в частности, не проявилось у пациентов без значимого послеоперационного выража креатинина. При транзиторном ОПП (до 24 ч) выявленное гломерулярное повреждение ограничилось селективной протеинурией, в то время как персистирующее ОПП было ассоциировано как с селективной, так и неселективной протеинурией. Эти данные также оказались весьма интересными, так как если относительно развития селективной гломерулопатии (состояния, когда клубочек теряет способность удерживать большие отрицательно заряженные белки типа альбумина) тоже известно [25], то сведений

о возможности развития у таких больных после искусственного кровообращения неселективной протеинурии, проявляющейся появлением в моче белков с молекулярной массой более 65 кДа, мы в литературе не нашли.

Важным представляется и то обстоятельство, что ОПП не развивалось у части пациентов, имевших до операции хроническую болезнь почек не только 2-й, но и 3-й стадии. Эти данные указывали на то, что новое повреждение почек (ОПП на ХБП) у рассматриваемой категории пациентов было связано не только с их исходным (фоновым) состоянием, но и с какими-то иными интраоперационными причинами. Это заключение подтверждает также то, что на момент начала анестезии (T_1) уровень исследуемых биомаркеров у всех больных был в пределах референсных значений, а в конце искусственного кровообращения произошло его значимое повышение. Мы посчитали это свидетельством связи возникшего повреждения почек именно с перенесенным вмешательством.

Следует, однако, отметить, что у пациентов с исходной ХБП 1-й стадии клиника явной ОПП (при оценке по креатинину) проявлялась реже и не столь выражено, как при более далеко зашедшем процессе. Это можно объяснить более сохранным функциональным резервом почек у таких больных, поскольку резервные нефроны могут брать на себя функцию погибших, сохраняя при этом базальный уровень креатинина в крови [139].

При оценке интраоперационных факторов, способных привести к повреждению почек, довольно часто упоминается искусственное кровообращение [88]. Это вполне понятно, поскольку внутренний слой внешней части мозгового вещества чрезвычайно чувствителен к ишемическому повреждению. При искусственном же кровообращении сердечный выброс протезируется, характер кровотока приобретает характер неппульсирующего. Оптимальный целевой уровень среднего артериального давления при этих условиях до сих пор не определен. Неадекватный для конкретного пациента объемный кровоток может быть причиной ишемии тканей, в том числе почек, несмотря на предпринимаемые различные меры по органопротекции (гипотермия, глубокая анестезия, прекондиционирование и пр.). Однако первоначально нам не удалось подтвердить

наличие прямой связи между искусственным кровообращением (с конкретным периодом аноксии миокарда) и фактом развития острой дисфункции почек, хотя на это указывает ряд исследователей [16, 85]. Безусловно, полученные такие данные не дали оснований с ходу отрицать подобную связь в принципе, поскольку исследование имело определенные ограничения: мы обеспечивали стандартизацию выборки на основании конкретизации продолжительности как ИК, так и периода аноксии. Возможно, при формировании группы по иным критериям, предусматривающим различия в продолжительности перфузии, ассоциация ее с ОПП могла бы проявиться более отчетливо, тем более что связь временных показателей ИК с уровнем лактата в смешанной венозной крови к 15 минуте после окончания искусственного кровообращения с фактом острой дисфункции почек через 24 ч (слабая, но достаточно достоверная) нами была прослежена. То, что это так, в последующем было подтверждено при оценке прогностической значимости факторов риска с помощью мультиномиальной логистической регрессии: математически было доказано, что повышение продолжительности ИК приводило к существенному росту шансов развития как транзиторного, так и персистирующего повреждения почек. Данное обстоятельство позволило даже включить этот параметр в одну из прогностических моделей.

Вопрос о влиянии конкретных параметров гемодинамики (ОСК, СИ, САД) на нарушение функции почек при операциях на сердце остается дискуссионным. Например, рекомендуемые во время искусственного кровообращения параметры САД >70 мм рт. ст. и уровень доставки кислорода $>300 \text{ мл} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ основаны лишь на небольшом пилотном исследовании. Признается, что они требуют дальнейшего обоснования [6]. Полученные нами данные не показали прямой связи ОСК, СИ и САД на основном этапе операции с развитием ОПП после оперативного вмешательства ни через 24 часа, ни через 48 часов. Вместе с тем факт достоверной корреляции между восстановившимся до исходных значений после восстановления сердечной деятельности уровнем САД и фактом ОПП (не только через 24, но и через 48 часов после операции) наводит на мысль

об определенной роли реперфузионных процессов в формировании острой дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде, что может составить предмет самостоятельного исследования.

Ассоциация высокого центрального венозного давления и хронической сердечной недостаточности исследована достаточно полно [49], в то время как связь повышения ЦВД с ОПП во время кардиохирургического вмешательства с учетом высокой нагрузки на правые отделы сердца и повышения давления, препятствующего венозному оттоку из системы почечных вен, очерчена недостаточно четко. В нашем исследовании мы нашли ассоциацию (не сильную, но достоверную) уровня ЦВД по прошествии 15 минут после окончания искусственного кровообращения с фактом острой почечной дисфункции через 24 часа и 48 часов после операции. Тем не менее, стратегия контроля водного баланса в интраоперационном периоде при значимых объемах вводимой жидкости (объем заполнения контура аппарата искусственного кровообращения, инфузионная терапия, трансфузия препаратов крови) нуждается в подробном изучении.

Значительно меньше внимания в литературе уделяется влиянию на развитие ОПП интраоперационной гемотрансфузионной тактики, хотя на протяжении последних 10-15 лет вопросы трансфузионной терапии весьма активно обсуждались на страницах специальной литературы. Итогом этих дискуссий явился переход на так называемую рестриктивную тактику в отношении гемотрансфузии, допускающую ограничение использования эритроцитсодержащих сред с поддержанием целевых значений гемоглобина в пределах 70-80 г/л [22, 98]. Современные руководства по проведению экстракорпорального кровообращения при оперативных вмешательствах на открытом сердце также рекомендуют рестриктивный подход к трансфузии препаратов крови [18, 72, 95]. Вместе с тем еще в 2013 г. G. Hare et al. [19] в эксперименте доказали, что при снижении уровня гемоглобина со 140 до 50 г/л напряжение кислорода в ткани почек довольно быстро падает, причем в значительно в большей степени, чем в головном мозге. Показано также, что

коррекция анемии ультрафильтрацией (выведением «прайма») сопровождается снижением частоты ОПП [7]. Найденная нами сильная обратная корреляция между низким содержанием кислорода в артериальной крови на 30 минуте искусственного кровообращения и тяжестью ОПП через 48 часов, подтверждает важность гемического фактора в формировании почечной дисфункции. Кроме того, значимость дилуционной анемии в генезе развития ОПП была подтверждена при оценке влияния низких значений гемоглобина (ниже 90 г/л) во время искусственного кровообращения на рост уровня биомаркеров почечного повреждения, а также при оценке прогностической значимости иных факторов риска почечного повреждения. В связи с эти подходы к поддержанию целевых показателей периперационного гемоглобина и гематокрита чрезвычайно важны, а существующие рекомендации нуждаются в корректировке.

Хотя на первом этапе исследования нам не удалось показать наличие сильной корреляции показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода во время искусственного кровообращения с фактом развития послеоперационного ОПП, значимость гемодинамических факторов была подтверждена в последующем при включении в анализ данных по изменению уровней биомаркеров и различий в выраженности проявлений почечной дисфункции. Оказалось, что в отличие от результатов оценки чисто клинических данных, показавших слабую корреляцию ОПП с параметрами гемодинамики, использующихся при стандартном мониторинге, анализ значимости факторов риска с учетом более точных критериев, отчетливо продемонстрировал влияние на развитие почечной дисфункции как продолжительности искусственного кровообращения, так и выраженности гемодилуции.

При этом также было установлено, что важнейшим показателем адекватности гемодинамического статуса пациента является не столько среднее артериальное, сколько среднее перфузионное давление. Полученные данные показали, что при низких его значениях (ниже 60 мм рт. ст.) проявляется отчетливая связь с повышением как уровня лактата в крови, так и биомаркеров почечного повреждения в моче. Вполне вероятно, что из-за гипоперфузии растет

анаэробное низкоэнергетическое расщепление глюкозы в периферических тканях и индуцированных гипоксией факторов транскрипции, что потенциально повышает риск ишемии почечной паренхимы [79]. Данное обстоятельство подтверждает важность контроля СПД как фактора риска развития тубулярной и гломерулярной дисфункции во время искусственного кровообращения.

Еще одним важным фактором, связанным с технологией искусственного поддержания кровообращения и способным вызвать повреждение почек, явился уровень свободного гемоглобина. Негативное воздействие его на почки заключается в поглощении оксида азота с сопутствующей вазоконстрикцией, агрегацией тромбоцитов, воспалением, перекисным окислением липидов, повреждением митохондрий, повышенным окислительным стрессом и стимуляцией провоспалительных рецепторов [123]. Нами установлено не только сильное и значимое влияние повышенных (более 1 г/л) его значений на уровень маркеров повреждения как канальцев, так и клубочков, но и сильная и значимая корреляционная связь между сниженными значениями гаптоглобина (менее 1,5 мг/л) с проявлениями почечной дисфункции. Гаптоглобин – белок, связывающий свободный гемоглобин. Его недостаток в крови замедляет инактивацию свободного гемоглобина из плазмы путем образования высокомолекулярных комплексов гаптоглобин-гемоглобин, которые связываются с рецептором CD 163 на макрофагах печени и селезенки [80]. Единичные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что, связывая димеры свободного гемоглобина в комплекс гаптоглобин-гемоглобин, гаптоглобин предотвращает фильтрацию свободного гемоглобина через клубочки и защищает от последующего повреждения почек, в том числе при кардиохирургических вмешательствах [71, 73].

Анализ данных об исходах лечения пациентов, вошедших в исследовательскую группу, показал, что они были тем хуже, чем тяжелее было нарушение почечных функций. Как было продемонстрировано результатами работы, дополнительное интраоперационное повреждение почек вносило свой вклад в ухудшение последующего течения имевшейся у большинства больных

фоновой хронической болезни почек. Наблюдение за этими больными в течение года показало, что в большинстве случаев уровень креатинина в сыворотке крови все время превышал базовые дооперационные значения, что, естественно, не могло не сказаться на качестве их жизни. Мы качество жизни этих больных в процессе исследования не оценивали, однако сам факт негативного влияния хронической болезни почек на физикальный и социальный статус давно и хорошо изучен.

Результаты работы также показали важность ранней оценки траектории, по которой будет протекать ОПП в послеоперационном периоде, чтобы правильно выстроить программу интенсивной терапии с элементами нефропротекции для предотвращения непреднамеренного усиления повреждения почечной паренхимы. Выстроенные нами с помощью ROC-анализа модели показали, что если длительность искусственного кровообращения превышает 90 мин, уровень СПД менее 60 мм рт. ст. в конце операции, свободного гемоглобина более 1 г/л в конце операции, предоперационного гаптоглобина 1,5 мг/л и наличие альбуминурии более 25 мг/л в конце операционного вмешательства достоверно с высокой чувствительностью (0,889) и специфичностью (0,945) прогнозируют развитие более длительного повреждения почек. Тем не менее, выстроенные модели показали, что наибольшей значимостью обладает длительность искусственного кровообращения, снижение которой менее чем 90 минут, повышают шансы пациентов пройти лишь через транзитное ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предупреждение острого повреждения почек после кардиохирургического вмешательства на открытом сердце – одна из проблем, привлекающих внимание исследователей всего мира. Наше исследование подтвердило, что нарушение функции почек той или иной степени при таких операциях имеет место практически у всех пациентов. При этом примерно у 60% из них почечная дисфункция, диагностированная по критериям KDIGO, носит транзиторный или персистирующий характер, а у 40% – скрытый, латентный, выявляемый только с помощью более чувствительных биомаркеров почечного повреждения (цистатин С, NGAL, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин). Изменение уровня КИМ-1, альбумина и иммуноглобулина G в наших наблюдениях совпадало с динамикой креатинина и свидетельствовало о более тяжелом повреждении нефрона. Важным является выявленный факт возможности усугубления почечного повреждения в послеоперационном периоде со сменой латентного течения явными проявлениями.

Выявлено, что латентные проявления ОПП связаны с нарушением процессов реабсорбции в проксимальных канальцах, а явное (по KDIGO), независимо от того, транзиторное оно или персистирующее, – с более выраженной ишемией тубулярного эпителия и повреждением клубочков, что проявляется в том числе селективной и неселективной протеинурией.

Проведенная оценка потенциально возможных факторов риска почечного повреждения (всего 11 исследованных периоперационных факторов) выявила ассоциацию развития ОПП с продолжительностью ИК, величиной перфузионного давления, степенью анемии и гемолиза. Среди пациентов с клиническим ОПП (по KDIGO) наиболее уязвимыми оказались больные с предшествующей ХБП 3 ст.: у этой категории имела место высокая 28-дневная и годовая смертность, а также наиболее отчетливо прогрессировала хроническая болезнь почек.

Совокупность данных на основании моделей мультиномиальной логистической регрессии доказала, что суть интраоперационного нефропротективного подхода к проведению кардиохирургического вмешательства на открытом сердце складывается в ограничении действия факторов риска в диапазоне: время ИК до 90 минут, уровни перфузионного давления не менее 60 мм рт. ст., гемоглобина не менее 90 г/л, а свободного гемоглобина не более 1 г/л.

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, α_1 -микроглобулина и β_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 развития ОПП также 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 искусственного кровообращения следует проконтролировать функцию почек не только традиционным способом (диурез), но и с помощью биомаркеров. Появление или нарастание в моче цистатина С (либо NGAL) позволит быстро зафиксировать факт тубулярного повреждения, а также выявить латентную форму острого почечного повреждения. Изменение уровня КИМ-1 укажет на более серьезное нарушение функции нефрона.
2. Алгоритм раннего обнаружения ОПП особенно важно реализовывать у пациентов с исходной хронической болезнью почек 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.

Показатель	Пределы значений			
Длительность искусственного кровообращения, 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
Вероятность персистирующего ОПП (более 48 ч) (%)	<40	40-60	60-80	>80

В том числе выработанные универсальные алгоритмы по результатам примененной мультиномиальной регрессии (алгоритмы 6, 7, и 8) позволили разработать детальные калькуляторы расчета вероятности попадания

пациентов в подгруппы транзиторного или персистирующего ОПП, интегрируемые в электронные истории болезни.

4. При выявлении латентной формы ОПП при реализации программы послеоперационной интенсивной терапии следует избегать, а при невозможности этого, 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 ниже 90 г/л), контролировать концентрацию свободного гемоглобина (не выше 1 г/л), особенно при исходно низких значения гаптоглобина (ниже 1,5 мг/л), а также поддерживать среднее перфузионное давление выше 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 как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах. При этом особое внимание следует уделить разработке принципов ведения пациентов с латентным острым повреждением почек, особенно имеющим исходно хроническую болезнь почек различной степени выраженности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАР	– блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КХ-ОПП	– кардиохирургическое острое повреждение почек
МАК	– максимальная альвеолярная концентрация
МНС	– молекулы главного комплекса гистосовместимости
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ОПП	– острое повреждение почек
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	– объем циркулирующей крови
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– среднее артериальное давление
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СПД	– среднее перфузионное давление
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
IL-6	– интерлейкин-6
KDIGO	– международная организация по улучшению исходов заболеваний почек
KIM-1	– молекула повреждения почки-1
NGAL	– человеческий нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

- NYHA – Нью-йоркская кардиологическая ассоциация
- TLR 4-типа – Toll-подобные рецепторы 4 типа
- TNF α – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние десфлурана и севофлурана на гемодинамический профиль пациентов при прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения / Н.С. Молчан, И.В. Шлык, М.Ю. Шиганов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 10-18.
2. 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.
3. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения / Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47.
4. 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.
5. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery / C.V. Thakar, S. Arrigain, S. Worley [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 162-168.
6. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery / J.T. Magruder, T.C. Crawford, H.L. Harness [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. 153. – P. 118-125e1.
7. A single-center randomized trial of intraoperative zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for patients with impaired kidney function undergoing cardiac surgery / B.M. Matata, N. Scawn, M. Morgan [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2015. – Vol. 29. – P. 1236-1247.

8. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup / L.S. Chawla, R. Bellomo, A. Bihorac [et al.] // *Nephrology*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 241-257.
9. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges / M. Vives, A. Hernandez, F. Parramon [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc Dis.* – 2019. – Vol. 12. – P. 153-166.
10. Acute kidney injury: an increasing global concern / L.N. Lameire, A. Bagga, D. Cruz [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9887. – P. 170-179.
11. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes / L.S. Chawla, P.W. Eggers, R.A. Star, P.L. Kimmel // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 58-66.
12. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference / R. Bellomo, C. Ronco, R.L. Mehta [et al.] // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – Vol. 7. – P. 49.
13. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery / C.E. Hobson, S. Yavas, M.S. Segal [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
14. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G.M. Chertow, E. Burdick, M. Honour [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 3365-3370.
15. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R.L. Mehta, J.A. Kellum, S.V. Shan [et al.] // *Crit. Care*. – 2007. – Vol. 11. – P. 31.
16. Acute renal failure after coronary surgery: a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients / L.G. Andersson, R. Ekroth, L.E. Bratteby [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1993. – Vol. 41, № 4. – P. 237-241.
17. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care*. – 2004. – Vol. 8. – P. R204-R212.

18. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? / R.H. Habib, A. Zacharias, T.A. Schwann [et al.] // J. Thoracic Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125, № 6. – P. 1438-1450.
19. Anaemia: Can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? / G.M.T. Hare, A.K.Y. Tsui, S. Ozawa, A. Shander // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 85-98.
20. Analysis of a urinary biomarker panel for incident kidney disease and clinical outcomes / C.M. O'Seaghdha, S.J. Hwang, M.G. Larson [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 24, № 11. – P. 1880-1888.
21. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk / A.O. Molnar, C.R. Parikh, K. Sint [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. 1749-1760.
22. Availability, safety and quality of blood products. Resolutions and decisions, annexes [Электронный ресурс] / Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17-21 May 2010. – Geneva, World Health Organization, 2010. – P. 19-22. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf.
23. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery / R.H. Mehta, J.D. Grab, S.M. O'Brien [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2208-2216.
24. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury / M. Ono, G.J. Arnaoutakis, D.M. Fine [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 464-471.
25. Bökenkamp, A. Proteinuria – take a closer look / A. Bökenkamp // Pediatr. Nephrol. – 2020. – Vol. 35. – P. 533-541.
26. Bolisetty, S. Urine albumin as a biomarker in acute kidney injury / S. Bolisetty, A. Agarwal // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P. F626-627.

27. Burnett, J. Segmental analysis of sodium reabsorption during renal vein constriction / J. Burnett, J. Haas, F. Knox // *Am. J. Phys.* – 1982. – Vol. 243, № 1. – P. 19-22.
28. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group / M.K. Nadim, L.G. Forni, A. Bihorac [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 11. – P. e008834.
29. Cardiac surgery-associated acute kidney injury / C. Ortega-Loubon, M. Fernandez-Molina, Y. Carrascal-Hinojal [et al.] // *Ann. Card Anaesth.* – 2016. – Vol. 19. – P. 687-698.
30. Cardiac surgery-associated acute kidney injury / H. Mao, N. Katz, W. Ariyanon [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2013. – Vol. 3. – P. 178-199.
31. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / J.R. Perez-Valdivieso, P. Monedero, M. Vives [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 27.
32. Cardiac surgery related cardio-renal syndrome assessed by conventional and novel biomarkers – under or overestimated diagnosis? / J. Biernawska, J. Bober, K. Kotfis [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1111-1120.
33. Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury: A Pigment Nephropathy? / M. Haase, A. Haase-Fielitz, S.M. Bagshaw [et al.] // *Acute Kidney Injury.* – 2007. – Vol. 156. – P. 340-353.
34. Cardio-renal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. Am. College Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 1268-1274.
35. Cell-free hemoglobin augments acute kidney injury during experimental sepsis / C.M. Shaver, M.G. Paul, N.D. Putz [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2019. – Vol. 317, № 4. – P. F922-F929.
36. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? / J.B. Williams, E.D. Peterson, D. Wojdyla [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1006-1010.

37. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997 / M. Haas, S.M. Meehan, T.G. Karrison, B.H. Spargo // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 621-631.
38. Coca, S.G. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation / S.G. Coca, C.R. Parikh // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 481-490.
39. Coimbra, T.M. Analysis of urinary albumin excretion in gentamicin-treated rats / T.M. Coimbra, J.J. Lachat // *Nephron.* – 1988. – Vol. 49, № 2. – P. 154-159.
40. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass / J.R. Prowle, P. Calzavacca, E. Licari [et al.] // *Renal Failure.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 408-416.
41. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery / R.K. Basu, H.R. Wong, C.D. Krawczeski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 25. – P. 2753-2762.
42. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis / D.R. McIlroy, D. Farkas, K. Pan [et al.] // *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia.* – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 2190-2200.
43. Comparison of plasma and urine biomarker performance in acute kidney injury / G. Schley, C. Köberle, E. Manuilova [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0145042.
44. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α_1 -microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery / D. Heise, K. Rentsch, A. Braeuer [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* – 2011. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 38-43.
45. Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury / I. Gambardella, M. Gaudino, C. Ronco [et al.] // *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 23. – P. 800-805.

46. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? / H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, E. Sitniewska [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 408-415.
47. Cowland, J.B. Molecular Characterization and Pattern of Tissue Expression of the Gene for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from Humans / J.B. Cowland, N. Borregaard // *Genomics.* – 1997. – Vol. 45. – P. 17-23.
48. Crompton, M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // *Biochem J.* – 1999. – Vol. 341. – P. 233-249.
49. De Backer, D. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions / D. De Backer, J.L. Vincent // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 43.
50. Definitions of acute renal dysfunction: an evolving clinical and biomarker paradigm / M. Ostermann, V. Wu, D. Sokolov, N. Lumlertgul // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 27, № 6. – P. 553-559.
51. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / D.N. Wijeyesundera, K. Karkouti, J.Y. Dupuis [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1801-1809.
52. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery / S. Galić, D. Milošević, B. Filipović-Grčić [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 583-593.
53. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / S. Herget-Rosenthal, G. Marggraf, J. Hüsing [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66, № 3. – P. 1115-1122.
54. Early diagnosis of acute kidney injury / M. Dehne, B. Hartmann, C. Katzer, R. Röhrig // *Open Med.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 527-534.
55. Early proinflammatory activation of renal tubular cells by normal and pathologic IgG / N. Ronda, P. Cravedi, L. Benozzi [et al.] // *Nephron Exp. Nephrol.* – 2005. – Vol. 100, № 2. – P. e77-84.

56. Effect of N-acetylcysteine on prevention of contrast-associated acute kidney injury in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Z. Guo, J. Liu, L. Lei [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – P. e039009.
57. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial / A. Zarbock, C. Schmidt, H. Van Aken [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – P. 2133-2141.
58. Effectiveness of serum beta-2 microglobulin as a tool for evaluating donor kidney status for transplantation / S.W. Cha, I.S. Shin, D.G. Kim [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 8109.
59. Efficacy of N-Acetylcysteine in Preventing Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis Study / M. Mei, H.W. Zhao, Q.G. Pan [et al.] // *J. Investig. Surg.* – 2018. – Vol. 31. – P. 14-23.
60. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery / C. Hudson, J. Hudson, M. Swaminathan [et al.] // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2008. – Vol. 12. – P. 320-330.
61. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E.A. Hoste, S.M. Bagshaw, R. Bellomo [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1411-1423.
62. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force / M. Cecconi, G. Hernandez, M. Dunser [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 21-32.
63. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network / C.K. Grissom, E.L. Hirshberg, J.B. Dickerson [et al.] // *Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 288-295.
64. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness / C. Bazzi, V. Rizza, D. Casellato [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 74.

65. Free Hemoglobin Ratio as a Novel Biomarker of Acute Kidney Injury After On-Pump Cardiac Surgery: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial / J. Hu, E. Rezoagli, F. Zadek [et al.] // *Anesth Analg.* – 2021. – Vol. 132, № 6. – P. 1548-1558.
66. Gideon Paret Tumor necrosis factor and clinical and metabolic courses after cardiac surgery in children / Y. Sason-Ton, R. Ben Abraham, D. Lotan [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124, № 5. – P. 991-998.
67. Griffin, B.R. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity / B.R. Griffin, S. Faubel, C.L. Edelstein // *Ther. Drug Monit.* – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 213-226.
68. Haase, M. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury / M. Haase, R. Bellomo, A. Haase-Fielitz // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2024-2033.
69. Heberden, W. Commentaries on the history and cure of diseases / W. Heberden. – Boston: Wells and Lilly, 1818. – 438 p.
70. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery / F.T. Billings 4th, C. Yu, J.G. Byrne [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2014. – Vol. 4. – P. 12-21.
71. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy / J.H. Baek, F. D'Agnillo, F. Vallelian [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 1444-1458.
72. Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: A retrospective cohort study 2018 / A. Boutin, L. Moore, R.S. Green [et al.] // *J. Critical Care.* – 2018. – Vol. 45. – P. 133-139.
73. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response / J.W. Deuel, C.A. Schaer, F.S. Boretti [et al.] // *Cell. Death Dis.* – 2016. – Vol. 7. – P. e2064.

74. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins / D.J. Schaer, P.W. Buehler, A.I. Alayash [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 8. – P. 1276-84.
75. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage / I.C. Vermeulen Windsant, M.C. de Wit, J.T. Sertorio [et al.] // *Front Physiol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 340.
76. Hemolysis-mediated Toxicity during Cardiopulmonary Bypass Ameliorated by Inhaled Nitric Oxide Gas / T. Satoh, Q. Xu, L. Wang, M.T. Gladwin // *Am. J. Respir. Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 198, № 10. – P. 1244-1246.
77. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial / F.T. Billings 4th, P.A. Hendricks, J.S. Schildcrout [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 877-888.
78. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial / A.G. Vedel, F. Holmgaard, L.S. Rasmussen [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 1770-1780.
79. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Kidney Injury and Repair / S. Shu, Y. Wang, M. Zheng [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 207.
80. Identification of the haemoglobin scavenger receptor / M. Kristiansen, J.H. Graversen, C. Jacobsen [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409, № 6817. – P. 198-201.
81. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury / M. Swaminathan, C.C. Hudson, B.G. Phillips-Bute [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2010. – Vol. 89. – P. 1098-1104.
82. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis [et al.] // *J. Am. College Cardiol*. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 589-596.

83. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification / M.G. Lagny, F. Jouret, J.N. Koch [et al.] // BMC Nephrol. – 2015. – Vol. 16. – P. 76.
84. Increased formation of the isoprostanes IPF2alpha-I and 8-epi-prostaglandin F2alpha in acute coronary angioplasty: evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in humans / M.P. Reilly, N. Delanty, L. Roy [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3314-3320.
85. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification / J.C. Lopez-Delgado, F. Esteve, H. Torrado [et al.] // Critical Care. – 2013. – Vol. 17, № 6. – P. R293-R293.
86. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients / K. Karkouti, D.N. Wijeyesundera, T.M. Yau [et al.] // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 115. – P. 523-530.
87. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery / J.H. Greenberg, R. Whitlock, W.R. Zhang [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2015. – Vol. 30. – P. 1519-1527.
88. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury / J.A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin [et al.] // Kidney Int. Suppl. – 2012. – Vol. 2. – 141 p.
89. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is upregulated in renal cells after injury / T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 4135-4142.
90. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as an Early Predictor for Acute Kidney Injury in Post-Cardiopulmonary Bypass (CPB) in Open Heart Surgery Patients / N.A. Khreba, M. Abdelsalam, A.M. Wahab [et al.] // Int. J. Nephrol. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6265307.
91. Leaf, D.E. Catalytic iron and acute kidney injury / D.E. Leaf, D.W. Swinkels // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2016. – Vol. 311. – P. F871-f876.

92. Levy, J.H. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass / J.H. Levy, K.A. Tanaka // *Ann. Thoracic. Surg.* – 2003. – Vol. 75, № 2. – P. S715-S720.
93. Lewington, A.J. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer / A.J. Lewington, J. Cerda, R.L. Mehta // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 457-467.
94. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery / G.J. Murphy, K. Pike, C.A. Rogers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 997-1008.
95. Low Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass is Associated With Increased Risk of Perioperative Stroke in Cardiac Surgery / K. Karkouti, G. Djaiani, M.A. Borger [et al.] // *Ann. Thoracic. Surg.* – 2005. – Vol. 80, № 4. – P. 1381-1387.
96. Lucke, B. Lower nephron nephrosis; the renal lesions of the crush syndrome, of burns, transfusions, and other conditions affecting the lower segments of the nephrons / B. Lucke // *Mil. Surg.* – 1946. – Vol. 99, № 5. – P. 371-396.
97. Ludwig, C. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen* / C. Ludwig. – Leipzig; Heidelberg: C.F. Winter'sche Verhandlung, 1858-61. – Vol. 2. – 780 p.
98. Management of severe perioperative bleeding / S.A. Kozek-Langenecker, A.B. Ahmed, A. Afshari [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiology.* – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 332-395.
99. Mannitol and Dopamine in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Clinical Trial / O.V. Carcoana, J.P. Mathew, E. Davis [et al.] // *Anesthesia Analgesia.* – 2003. – Vol. 97, № 5. – P. 1222-1229.
100. Megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubules is involved in the antiproteinuric effect of angiotensin II type 1 receptor blocker in a subclinical acute kidney injury animal model / D.B. Peruchetti, P.F.R. Barahuna-Filho, R.P. Silva-Aguiar [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Gen Subj.* – 2021. – Vol. 1865, № 9. – P. 129950.
101. Methodological issues in current practice may lead to bias in the development of biomarker combinations for predicting acute kidney injury / A. Meisner, K.F. Kerr, H. Thiessen-Philbrook [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89, № 2. – P. 429-438.

102. Methotrexate-induced acute kidney injury in patients with hematological malignancies: three case reports with literature review / M. Kitamura, S. Kitamura, M. Fujioka [et al.] // *Ren. Replace Ther.* – 2018. – Vol. 4. – P. 39.
103. Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection / W. Kern, J. Braess, C.C. Kaufmann [et al.] // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20, № 5C. – P. 3679-3688.
104. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassnigg, D. Schmidlin, M. Mouhieddine [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1597-1605.
105. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure / A. Perrotti, G. Miltgen, A. Chevet-Noel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 99, № 3. – P. 864-869.
106. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K.M. Schmidt-Ott, K. Mori, A. Kalandadze [et al.] // *Curr. Opin Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 442-449.
107. NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats / Y.-L. Zhang, S.-K. Qiao, R.-Y. Wang [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2018. – Vol. 289. – P. 40-46.
108. NGAL Usefulness in the Intensive Care Unit Three Hours after Cardiac Surgery / G. Delcroix, N. Gillain, M. Moonen [et al.] // *ISRN Nephrol.* – 2012. – Vol. 2013. – P. 865164.
109. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88. – P. 124-130.
110. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries / S.M. Elmedany, S.S. Naga, R. Elsharkawy [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 171-177.
111. O'Neal, J.B. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions / J.B. O'Neal, A.D. Shaw, F.T. Billings // *Critical Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 187.

112. Ostermann, M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup / M. Ostermann, M. Joannidis // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 299.
113. Ostermann, M. Diagnosis of acute kidney injury / M. Ostermann // *Curr. Opin. Critical Care.* – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 581-587.
114. Ostermann, M. Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients – A retrospective analysis / M. Ostermann, A. Hall, S. Crichton // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 151.
115. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations / M. Ranucci, F. Romitti, G. Isgrò [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 2213-2220.
116. Penders, J. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications / J. Penders, J.R. Delanghe // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 346, № 2. – P. 107-118.
117. Perioperative hemoglobin area under the curve is an independent predictor of renal failure after cardiac surgery. Results from a Spanish Multicenter Retrospective Cohort Study / P. Duque-Sosa, D. Martinez-Urbistondo, G. Echarri [et al.] // *PloS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0172021.
118. Plasma IL-6 and IL-10 concentrations predict AKI and long-term mortality in adults after cardiac surgery / W.R. Zhang, A.X. Garg, S.G. Coca [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 3123-3132.
119. Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response / F.T. Billings IV, S.K. Ball, L.J. Roberts II, M. Pretorius // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 1480-1487.
120. Predictive Factors Upon Discontinuation of Renal Replacement Therapy for Long-Term Chronic Dialysis and Death in Acute Kidney Injury Patients / T. Yang, S. Sun, L. Lin [et al.] // *Artificial Organs.* – 2017. – Vol. 41, № 12. – P. 1127-1134.
121. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized

- controlled trial / M. Meersch, C. Schmidt, A. Hoffmeier [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1551-1561.
122. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis / S. Herget-Rosenthal, D. Poppen, J. Hüsing [et al.] // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50, № 3. – P. 552-558.
 123. Pulmonary and systemic vascular resistances after cardiopulmonary bypass: role of hemolysis / E. Rezoagli, F. Ichinose, S. Strelow [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2017. – Vol. 31. – P. 505-515.
 124. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement / E. Kidher, L. Harling, H. Ashrafian [et al.] // *J. Cardiothorac Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 89.
 125. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils / S.Y. Xu, M. Carlson, A. Engstrom [et al.] // *Scand J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54, № 5. – P. 365-376.
 126. Ramos, K.A. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Patients Without Chronic Kidney Disease / K.A. Ramos, C.B. Dias // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 454-461.
 127. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement / M. Ostermann, A. Zarbock, S. Goldstein [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3, № 10. – P. e2019209.
 128. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases / C.P. Argyropoulos, S.S. Chen, Y.H. Ng [et al.] // *Front Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 73.
 129. Relative value of cystatin C and creatinine-based estimates of glomerular filtration rate in predicting long-term mortality after cardiac surgery: a cohort study / J.F. Mooney, B.L. Croal, S. Cassidy [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 9. – P. e029379.

130. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization / C.M. Mangano, L.S. Diamondstone, J.G. Ramsay [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 194-203.
131. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery / C.D. Mazer, R.P. Whitlock, D.A. Fergusson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 2133-2134.
132. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management / A. Parolari, L.L. Pesce, D. Pacini [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93, № 92. – P. 584-591.
133. Role of Urinary Beta 2 Microglobulin and Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Kidney Function at One Year Following Acute Kidney Injury / D. Puthiyottil, P.S. Priyamvada, M.N. Kumar [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 14. – P. 225-234.
134. Rosner, M.H. Acute kidney injury associated with cardiac surgery / M.H. Rosner, M.D. Okusa // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 19-32.
135. Serum beta-2 microglobulin levels for predicting acute kidney injury complicating aortic valve replacement / M. Załęska-Kocięcka, A. Skrobisz, I. Wojtkowska [et al.] // *Interactive CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2017. – Vol. 25, № 4. – P. 533-540.
136. Serum Cystatin C as a predictor of cardiac surgery associated-acute kidney injury in patients with normal preoperative renal functions. A prospective cohort study / M. Samy, T.S. Fahmy, H. Effat, A. Ashour // *Egypt. J. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 41-47.
137. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Infants and Children with Sepsis-Related Conditions with or without Acute Renal Dysfunction / M.F. Afify, S.E. Maher, N.M. Ibrahim [et al.] // *Clin. Med. Insights Pediatr.* – 2016. – Vol. 10. – P. 85-89.
138. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery / A. Gaipov, Y. Solak, K. Turkmen [et al.] // *Renal Failure.* – 2015. – Vol. 37, № 1. – P. 96-102.

139. Sharma, A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury / A. Sharma, M.J. Mucino, C. Ronco // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 127, № 1-4. – P. 94-100.
140. Sievert, A. A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery / A. Sievert, J. Sistino // *J. Extra-Corpor. Technol.* – 2012. – Vol. 44. – P. 10-14.
141. Smith, H.W. Acute renal failure related to traumatic injuries; in the kidney: structure and function in health and disease / H.W. Smith. – Cary, Oxford University Press, 1951. – P. 752-813.
142. Structure, Functions, and Physiological Roles of the Lipocalin $\alpha 1$ -Microglobulin (A1M) / J. Bergwik, A. Kristiansson, M. Allhorn [et al.] // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 645650.
143. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management / P. Tibi, R.S. McClure, J. Huang [et al.] // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2021. – Vol. 53, № 2. – P. 97-124.
144. Sutton, T.A. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure / T.A. Sutton, C.J. Fisher, B.A. Molitoris // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1539-1549.
145. Systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalins are poor predictors of acute kidney injury in unselected critically ill patients / A.A. Royakkers, C.S. Bouman, P.M. Stassen [et al.] // *Crit. Care Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 712695.
146. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury / E.A. Hoste, D.N. Cruz, A. Davenport [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 158-165.
147. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery / K. Karkouti, D.N. Wijeyesundera, T.M. Yau [et al.] // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48. – P. 666-672.

148. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 216-222.
149. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) / R. Bellomo, S. Auriemma, A. Fabbri [et al.] // *Int. J. Artif Organs.* – 2008. – Vol. 31. – P. 166-178.
150. The Potential for Renal Injury Elicited by Physical Work in the Heat / Z.J. Schlader, D. Hostler, M.D. Parker [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 2087.
151. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass – Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass / R. Engelman, R.A. Baker, D.S. Likosky [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 748-757.
152. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis / J. Geng, Y. Qiu, Z. Qin [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 19. – P. 105.
153. Tubular Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Human Renal Disease / M.M. Van Timmeren, M.C. Van den Heuvel, V. Bailly [et al.] // *J. Pathology.* – 2007. – Vol. 212. – P. 209-217.
154. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise / C.R. Parikh, J.C. Lu, S.G. Coca, P. Devarajan // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 47, Pt 4. – P. 301-312. – doi: 10.1258/acb.2010.010076.
155. Urinary Albumin Levels Predict Development of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study / K. Sugimoto, Y. Toda, T. Iwasaki [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 64-68.
156. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery / W.K. Han, G. Wagener, Y. Zhu [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 873-882.

157. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W.K. Han, S.S. Waikar, A. Johnson [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 863-869.
158. Urinary Biomarkers of Mycotoxin Induced Nephrotoxicity – Current Status and Expected Future Trends / Z. Ráduly, R.G. Price, M.E.C. Dockrell [et al.] // *Toxins.* – 2021. – Vol. 13. – P. 848.
159. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery / C. Albert, A. Albert, J. Kube [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 155, № 6. – P. 2441-2452.e13.
160. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction / M. Conti, S. Moutereau, M. Zater [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 288-291.
161. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos, M.C. Perianayagam, V.S. Vaidya [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 904-912.
162. Urinary NGAL incorporation into Renal Angina Index for early detection of acute kidney injury in critically ill children / A.M. Abu Zeid, D.Y. Mohammed, A.S. AbdAlazeem [et al.] // *J. Clini. Nephrol.* – 2019. – Vol. 3. – P. 093-099.
163. Urine Alpha-1-Microglobulin Levels and Acute Kidney Injury, Mortality, and Cardiovascular Events following Cardiac Surgery / J.G. Amatruda, M.M. Estrella, A.X. Garg [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2021. – Vol. 52, № 8. – P. 673-683.
164. Vaidya, V.S. Biomarkers of acute kidney injury / V.S. Vaidya, M.A. Ferguson, J.V. Bonventre // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 463-493.
165. Vercaemst, L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm / L. Vercaemst // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2008. – Vol. 40. – P. 257-267.
166. Wang, Y. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment / Y. Wang, R. Bellomo // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 697-711.

167. Wasung, M.E. Biomarkers of renal function, which and when? / M.E. Wasung, L.S. Chawla, M. Madero // Clin. Chimica Acta. – 2015. – Vol. 438. – P. 350-357.
168. Webster, K.A. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte / K.A. Webster // Curr. Opin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 1. – P. 141-150.
169. Weisse, A.B. Cardiac surgery: a century of progress / A.B. Weisse // Tex Heart Inst. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 486-490.
170. Winton, F. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney / F. Winton // J. Physiol. – 1931. – Vol. 72, № 1. – P. 49-61.
171. Wu, B. Biomarkers of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Narrative Review / B. Wu, J. Chen, Y. Yang // Biomed. Res. Int. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7298635.
172. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, M. Milojevic, C. Boer [et al.] // Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. – 2020. – Vol. 57, № 2. – P. 210-251.