

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.12-007-053.1-089.168-06:616.61-008.64-07-08

Е. Крастыньш¹, З. Страуме¹, Я. Аузыньш¹, Айгарс Петерсонс², А. Петерсонс³

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

¹ Отделение интенсивной терапии Детской клинической университетской больницы (председатель правления — А. Чакша); ² кафедра детской хирургии, ³ центр нефрологии и кафедра внутренних болезней Рижского университета им. Паула Страдыня (ректор — проф. Я. Гардовскис), г. Рига, Латвия

Ключевые слова: искусственное кровообращение, острая почечная недостаточность, почечные биомаркёры, креатининовый клиренс, открытые операции на сердце у детей

Введение. Операции на сердце с искусственным кровообращением (ИК) обычно воспринимаются как фактор риска относительно функции почек. Острая почечная недостаточность (ОПН) развивается почти у половины пациентов, перенёвших открытую операцию на сердце [5, 14, 17–19, 21], но лишь у 1% пациентов, страдающих ОПН, необходимо проведение почечно-замещающей терапии (ПЗТ) [7, 12, 17, 18]. Развитие ОПН обуславливает высокую летальность, более тяжёлое течение заболевания, повышенный риск инфекционных осложнений [8], требует более длительной респираторной поддержки и увеличивает длительность стационарного лечения [15]. Даже минимальные изменения уровня креатинина в послеоперационном периоде приводят к существенному снижению выживаемости [21]. Более того, большинству пациентов с ОПН необходима ПЗТ, они остаются зависимыми от диализа, что приводит к значительной заболеваемости и смертности [10]. Детская популяция является идеальной и информативной для изучения биомаркёров ОПН, так как у детей обычно отсутствуют сопутствующие факторы, усложняющие подобные исследования у взрос-

лых пациентов, а именно, такие заболевания, как сахарный диабет, гипертензия, атеросклероз [2].

Цель исследования — оценка частоты, тяжести и исходов ОПН у детей после открытых операций на сердце с ИК.

Материал и методы. Проведено проспективное, нерандомизированное исследование в отделении интенсивной терапии Детской университетской клиники в период 2010–2011 гг. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клиники. Критерии включения в исследование: масса тела (МТ) менее 10 кг и отсутствие нарушений почечной функции до операции. Мы включили в исследование 30 пациентов (12 мальчиков, 18 девочек) с врождёнными пороками сердца. Их средняя МТ составила 6,8 кг, средний возраст — 7 мес. У 15 (50%) пациентов был обнаружен дефект межжелудочковой перегородки, у 7 (23,4%) — дефект предсердно-желудочковой перегородки, у 1 (3,3%) — аномальный дренаж лёгочных вен, у 3 (10%) — тетрада Фалло, 3 (10%) — транспозиция магистральных сосудов и у 1 — дефект межпредсердной перегородки.

Сравнивали уровни измеренного и вычисленного («должного») креатининового клиренса (ClCr). В качестве индикатора ОПН использовали изменение периоперативного уровня креатинина сыворотки (SCr). Для определения тяжести ОПН применили критерий KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [11]. Уровень сывороточного креатинина определялся методом Jaffé (анализатор Cobas 6000, «Roche»), вычисленный уровень — по формуле Schwarz без сбора суточной мочи [20]: $eCrCl, \text{ мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2) = k \cdot L / SCr$, где k — константа пропорциональности (0,33–0,45 в зависимости от возраста) и L — рост в сантиметрах. В течение операции и к концу первых 12 ч после неё собирали мочу для измерения ClCr по стандартной формуле с использованием разности концентраций креатинина в моче

Сведения об авторах:

Крастыньш Екаб (e-mail: krajek@inbox.lv), Страуме Зане (e-mail: straume.zane@bkus.lv), Аузыньш Янис (e-mail: euzins.janis@inbox.lv), отделение интенсивной терапии, Детская клиническая университетская больница, LV-1004, Rīga, Vienības gatve, 45;

Петерсонс Айгарс (e-mail: aigars.petersons@bkus.lv), кафедра детской хирургии, LV-1004, Rīga, Vienības gatve, 45,

Петерсонс Айварс (e-mail: nefropa@latnet.lv), центр нефрологии и кафедра внутренних болезней, Рижский университет им. Паула Страдыня, LV-1002, г. Рига, ул. Пилсоны, 13

и сыворотке: $mCrCl, \text{мл}/(\text{кг} \cdot 1,73 \text{ м}^2) = [U - g \times \text{диурез (мл)}] / (SCr \times \text{время, ч} \times 60) \times (1,73 / BSA)$, где UCr — концентрация креатинина в моче, SCr — сывороточный креатинин и BSA — площадь поверхности тела, м^2 . Диурез, минимальная температура тела в течение ИК, длительность окклюзии аорты и ИК были строго документированы.

Статистический анализ проведён с использованием программы статистики StatPlus 5.8.2.0 (AnalystSoft Inc.). Непрерывные переменные были представлены средним и межквартильным разбросом (МКР). Анализ дисперсии проведён при помощи одностороннего анализа расхождений (ANOVA) с целью определения разности между значениями SCr и $ClCr$ в разные «точки» времени: до операции (1), в ближайшее утро, менее 12 ч после операции (2) и перед выпиской пациента из стационара (3). Непрерывные данные были сравнены при помощи коэффициента Стьюдента. Для определения корреляции между ИК и $ClCr$ был использован тест Пирсона. Значение $p < 0,05$ принимали за статистически достоверное.

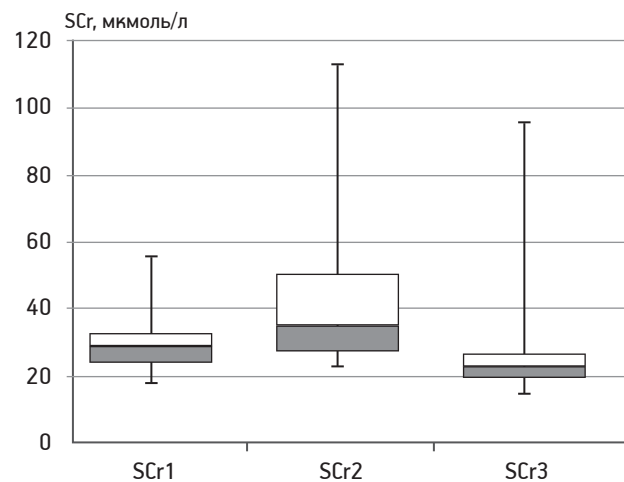
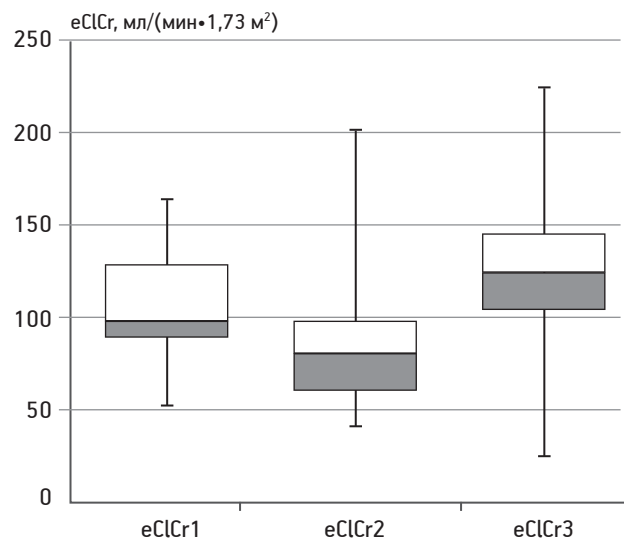
Результаты и обсуждение. Средняя длительность ИК составила 147 мин, (МКР 116,75–205 мин), средняя длительность окклюзии аорты — 95 мин, (МКР 70,5–133 мин), охлаждение срединной температуры тела во время ИК — до 29,75 °С. Средний периоперативный (с начала операции до следующего утра менее 12 ч) диурез составил 2,4 $\text{мл}/(\text{кг} \cdot \text{ч})$ (табл. 1). Периоперативный SCr повысился до 35 $\text{мкмоль}/\text{л}$ (МКР 27,5–50,5) со среднего предоперационного 29 $\text{мкмоль}/\text{л}$ (МКР 24–32,9), $p < 0,0001$. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась с предоперационной 98,4 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ (МКР 89,6–123,04) до послеоперационной 80,98 $\text{мл}/(\text{кг} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ [МКР 60,73–97,97 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$], $p < 0,0001$ (табл. 2; рис. 1, 2). Мы нашли статистически значимую разницу ($p = 0,042$) между креатининовыми клиренсами измеренным ($mClCr$) — 39,88 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ [МКР 21,96–67,82 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$] и вычисленным ($eClCr$) — 80,98 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ [МКР 60,73–97,97 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$]. Из приведённых данных видно, что вычисленный по формуле Schwarz $eClCr$ (80,98) значительно превышает измеренные показатели 39 $\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ (рис. 3). Отмечена также статистически значимая ($p = 0,006$) обратная корреляция ($r = 0,522$) между длительностью ИК и $mClCr$ (рис. 4). В соответствии с определением ОПН, согласно критериям KDIGO, мы обнаружили ОПН у 14 из 30 (46,6%) обследованных пациентов (табл. 3).

Этиология ОПН после ИК мультифакториальна и до конца не ясна. Способствовать развитию ОПН, оказывая влияние на функцию почек, могут самые разнообразные факторы, такие как гипотермия, гипоксия, гипотензия, безпульсовый поток во время ИК, использование инотропных и вазоактивных препаратов. ИК связано с серьёзными

Таблица 1

Показатели ИК

Показатель	Среднее значение	МКР	Диапазон
Длительность ИК, мин	147	116,75–205	50–286
Длительность пережатия аорты, мин	95	70,5–133	25–185
Охлаждение температуры тела, °С	29,75	27,48–30,83	19–32
Диурез, $\text{мл}/(\text{кг} \cdot \text{ч})$	2,41	1,29–3,15	0,47–7,76

Рис. 1. Изменения уровня SCr .Здесь и на рис. 2: $p < 0,0001$ Рис. 2. Динамика $eClCr$

изменениями в гемодинамике, поэтому поддержание сердечно-сосудистой стабильности требует взаимодействия между функцией аппарата ИК и факторами пациента, такими как системная сосудистая сопротивляемость, податливость венозного русла, авторегуляторная способность

Таблица 2

Послеоперационные изменения SCr и ClCr

Показатель	До операции	После ИК	Перед выпиской
SCr, мкмоль/л	29 (24–32,9)	35 (27,5–50,5)	23 (19,3–26,75)
eClCr, мл/(мин•1,73 м ²)	98,43 (89,57–123,04)	80,98 (60,73–97,97)	124,80 (104,25–145,24)
mClCr, мл/(мин•1,73 м ²)	–	39,88 (21,96–67,82)	–

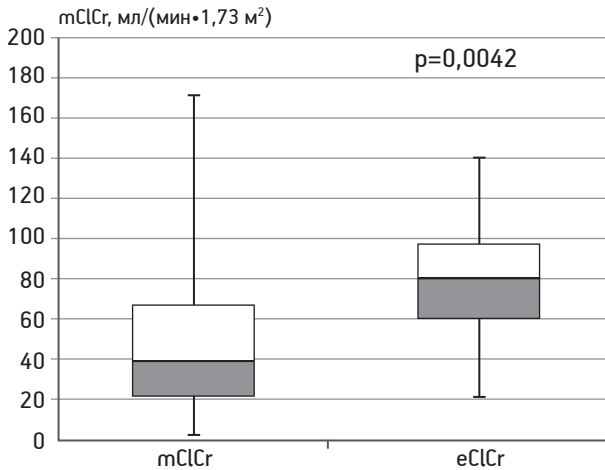


Рис. 3. Разница между eClCr и mClCr

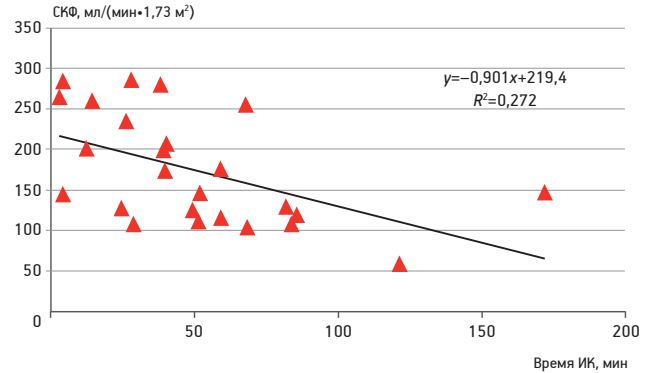


Рис. 4. Время ИК по отношению к СКФ

сосудистого русла. ИК создаёт гемодинамическое состояние неп пульсирующего потока и микроэмболизацию. Нестабильность гемодинамики может развиваться во время перехода с полной поддержки ИК на самостоятельную циркуляцию пациента. Состояние низкого сердечного выброса способствует развитию общего синдрома гипоперфузии и почечной ишемии. Длительность ИК — известный фактор риска развития ОПН, поэтому важно во время ИК поддерживать регионарный кровоток на оптимальном для функционирования клеток и органов уровне. Любое снижение во время ИК почечной перфузии, в зависимости от его величины и длительности, может привести к серьёзному клеточному повреждению.

Патогенез ОПН, связанной с открытыми операциями на сердце, многогранен и включает в себя несколько факторов: ишемия и реперфузия, эндо- и экзотоксины, воспалительный ответ, фак-

торы гемодинамики. Эти механизмы поражения почек, вероятнее всего, запускаются в разное время и с разной интенсивностью и, возможно, синергичны [15]. Частота ОПН после открытых операций на сердце у детей колеблется от 1,6 до 52%, в зависимости от трактовки термина «острая почечная недостаточность». В 2002 г. Acute Dialysis Quality Initiative group стандартизировала определение ОПН, используя критерии RIFLE [3]. При этом отмечено, что, если учитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень сывороточного креатинина и почасовой диурез с момента поступления, то отмечается возрастание частоты ОПН у взрослых по сравнению с детьми. В 2004 г. AKIN предложила в определении ОПН учитывать время по отношению к увеличению абсолютной величины креатинина сыворотки, процентуальное увеличение, а также документированную олигурию. Критерии RIFLE для взрослых были модифицированы, доказаны в исследованиях у критически больных [14] и адаптированы для детей, переименованы в rRIFLE [1]. За последнее время группа KDIGO пересмотрела критерии и опубликовала единое определение ОПН для использования как в клинической практике, так и в исследованиях. Согласно этому определению, диагноз ОПН может быть установлен при наличии любого из следующих критериев: увеличение креатинина сыворотки на 50%, увеличение креатинина сыворотки более 0,3 мг/л или олигурия [11]. В исследовании K.D.Liu и соавт. [17] ОПН определялась как увеличение

Таблица 3

Показатели ОПН

Показатель	I степень (n=9)	II и III степень (n=5)
Рост SCr:		
мкмоль/л	15,00 (11,2–24,68)	38,91 (28,90–52,34)
% от исходного	65,22 (58,26–83,45)	228,88 (139,40–266,64)

креатинина сыворотки от начального на 50% и более в течение 3 дней. По данным авторов, после открытых операций на сердце ОПН развилась у 20 из 71 ребенка (28%). С. D. Krawczeski и соавт. [13], обследовав 240 детей, диагностировали ОПН у 27% из них. Пациенты с ОПН были младше тех, у кого ОПН не развилась, и имели более низкий исходный уровень креатинина. Ни один из пациентов с ОПН не нуждался в ПЗТ. ОПН была связана с более длительным ИК ($p=0,0005$) и потребностью в механической вентиляции лёгких. В исследовании M. Bennett [4] ОПН развилась у 99 (51%) пациентов. J. J. Blinder и соавт. [5] ретроспективно исследовали 430 младенцев, которые перенесли операции по поводу врождённых пороков сердца и нашли ОПН у 52% пациентов. Даже после публикаций определений RIFLE и AKIN сохраняются значительные колебания в частоте ОПН, по данным разных авторов (27–52%) [5, 6, 14, 17–19, 21]. Поэтому трудно сравнивать уровни SCr и CrCl₂ в разных возрастах в связи с широким разбросом значений. CrCl₂ варьирует от 17 мл/(мин·1,73 м²) в 1-ю неделю жизни до 157 мл/(мин·1,73 м²) в возрасте 1 года [9]. Чтобы преодолеть эти трудности, связанные с большим разбросом показателей, мы основывались в нашем исследовании на динамике SCr (1,5-, 2- и 3-х кратное увеличение SCr от начального соответствовало I–III стадии ОПН по определению KDIGO) [11]. В нашем исследовании критериям ОПН соответствовали 46,6% пациентов. Увеличение SCr на 50–100% (в среднем 65,22 мкмоль/л) мы нашли у 9 пациентов, увеличение более чем двукратно (в среднем 228,88 мкмоль/л) — у 5 детей (см. табл. 3). В последние годы были представлены, оценены и проверены ряд новых, более чувствительных биомаркёров ОПН, свидетельствующих об ишемии почек: kidney injury molecule-1, interleukin-18 и liver fatty acid-binding protein (L-FABP) [4, 16, 22]. Клинические исследования показали, что NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) мочи и сыворотки является высокочувствительным, специфичным и определяющим маркёром ОПН при различных патологиях [12, 14]. Недавно в качестве маркёра ОПН был предложен мочевой гепцидин [10]. Однако, несмотря на обоснованный интерес к маркёрам ОПН, большинство из них до сих пор недоступны для широкого применения в клинике. В послеоперационном периоде вычисленная на основе CrCl₂ СКФ является вполне информативным маркёром изменения почечной функции [21]. До недавнего времени большинство исследований касались критически больных детей, получавших один из видов ПЗТ. Хотя выживаемость в этой

группе пациентов значительно увеличилась (60–70%), однако пока нет достаточных данных для оценки отдалённых результатов лечения у пациентов, перенёсших ОПН. По данным некоторых авторов [12], длительное наблюдение за пациентами, перенёсшими ОПН, показывает, что у 40–50% из них в отдалённом периоде отмечаются признаки хронической почечной недостаточности. Мы наблюдали нормализацию обоих маркёров (SCr и CrCl₂) перед выпиской из стационара. Наши данные относительно существенной разницы в показателях eCrCl₂ и mCrCl₂ [80,98 против 39,88 мл/(мин·1,73 м²)] согласуются с результатами исследования M. A. Harrison и соавт. [8]. Авторы обследовали 14 новорождённых, перенёсших открытые операции на сердце, и нашли, что среднее «преувеличение» расчёта СКФ по формуле Schwarz составило 58%. Разницу между eCrCl₂ и mCrCl₂ авторы объясняют снижением почечного кровотока, послеоперационной дисфункцией левого желудочка, реперфузионным повреждением и синдромом системного воспалительного ответа, вызванного ИК. Доказательством тому является взаимосвязь длительности ИК и развития ОПН, связанной с ИК [19]. Чем продолжительнее экстракорпоральная поддержка, тем выше риск коагулопатии, потребность в гемотрансфузии, риск гипоперфузии кишечника, почечной ишемии и ОПН. В нашем исследовании мы нашли статистически значимую ($p=0,006$) обратную корреляцию ($r=-0,0522$) между длительностью ИК и CrCl₂ (см. рис. 4). Не существует порога длительности ИК, при которой частота ОПН значительно бы увеличивалась. Возможно, последующие исследования определят безопасный предел длительности ИК для предотвращения ОПН.

Выводы. 1. Открытые операции на сердце связаны с повышенным риском развития острой почечной недостаточности (ОПН), частота которой в нашем исследовании составила 46,6%.

2. Патогенез почечного повреждения при ИК является комплексным и включает в себя гемодинамические, воспалительные и другие механизмы, которые взаимодействуют на клеточном уровне.

3. До настоящего времени не существует эффективных фармакологических средств по профилактике ОПН, в связи с этим важным фактором этой профилактики является сохранение авторегуляции почечного кровотока во время ИК, во избежание ишемического повреждения почек.

4. Показатели СКФ, рассчитанные по формуле Schwarz, значительно «преувеличены». Использование этих показателей может привести к неправильной дозировке медикаментов с

преимущественно почечным метаболизмом, а соответственно к токсическому повреждению почек.

5. Существует выявленная нами статистически значимая ($p=0,006$) обратная корреляция ($r=-0,522$) между длительностью ИК и СiCr. Анализ ближайших результатов (до 1 месяца) показал, что в исследуемой популяции эти изменения имеют существенное, но преходящее влияние на уровень биомаркёров (SCr и CиCr) и достигают нормальных значений к моменту выписки из стационара.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Akcan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. P. 1028–1035.
- Beger R.D., Holland R.D., Sun J. et al. Metabonomics of acute kidney injury in children after cardiac surgery // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23. P. 977–998.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure — Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit Care.* 2004. № 8. R204–R212.
- Bennett M., Dent C.L., Ma Q. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 665–673.
- Blinder J.J., Goldstein S.L., Lee V.V. et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. Vol. 143. P. 368–374.
- Dittrich S., Kurschat K., Dähnert I. et al. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease // *Int. J. of Cardiol.* 2000. Vol. 73. P. 173–179.
- Giuffre R.M., Tam K.H., Williams W.W., Freedom R.M. Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: a comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis // *Pediatr. Cardiol.* 1992. Vol. 13. P. 208–213.
- Harrison M.A., Davis S., Eggleston S. et al. Serum creatinine and estimated creatinine clearance do not predict perioperatively measured creatinine clearance in neonates undergoing congenital heart surgery // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003. № 4. P. 55–59.
- Heilbron D.C., Holliday M.A., AlpDahwi A., Kogan B.A. Expressing glomerular filtration rate in children // *Pediatr. Nephrol.* 1991. № 5. P. 5–11.
- Ho J., Lucy M., Krokhn O. et al. Mass spectrometrybased proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53. P. 584–595.
- Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int.* 2012. Suppl. 2. P. 1–138.
- Kist-van Holthe tot Echten J.E., Goedvolk C.A., Doornaar, van der Vorst M.M.J. et al. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery // *Pediatr. Cardiol.* 2001. Vol. 22. P. 321–326.
- Krawczeski C.D., Goldstein S.L., Woo J.G. et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass // *JACC.* 2011. Vol. 58, № 22. P. 2301–2309.
- Kuitunen A., Vento A., Suojaranta-Ylinen R., Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 542–546.
- Liu K.D., Altmann C., Smits G. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13. P. 104.
- Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1231–1238.
- Picca S., Principato F., Mazzera E. et al. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. № 10. P. 630–636.
- Rigden S.P.A., Barratt T.M., Dillon M.J. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery // *Arch. Dis. in Childh.* 1982. Vol. 57. P. 425–430.
- Salis S., Mazzanti V.V., Merli G. et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008. Vol. 22. P. 814–822.
- Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 629–637.
- Skippen P.W., Krahn G.E. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass // *Crit. Care Resusc.* 2005. № 7. P. 286–291.
- Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. Is serum cystatin-C a suitable marker of renal function in children? // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007. Vol. 37. P. 233–239.

Поступила в редакцию 09.04.2014 г.

E. Krastyn'sh¹, Z. Staume¹, Ya. Auzyn'sh¹,
Aigars Petersons², A. Petersons²

ACUTE RENAL FAILURE AFTER CARDIOPULMONARY BYPASS SURGERY IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

¹ Children clinical university hospital; ² Riga University named after Paul Stradyn, Riga, Latvia

The article presents the research based on data of 30 children with congenital heart disease. The mean age of the patients was 7 months. It was shown that open cardiac surgery caused an expressed but transitory expression of renal biomarkers, creatinine clearance and serum creatinine level. The frequency of occurrences of acute renal failure was 46,6%. Both biomarkers returned to normal values before discharge from the hospital.

Key words: acute renal failure, cardiopulmonary bypass surgery, congenital heart disease, children