

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Сергеев Станислав Александрович

**ПРЕДИКТОРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ 1-  
ГО ГОДА ЖИЗНИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА,  
ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ**

3.1.12 - анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН  
Ломиворотов В.В.

Новосибирск

2024 год

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Введение и определение понятия – острое повреждение почек.....	12
1.2 Этиология и патогенез острого повреждения почек.....	15
1.3 Диагностические стратегии в диагностике острого повреждения почек.....	18
1.4 Методы профилактики и лечения острого повреждения почек.....	28
1.5 Ультразвуковая диагностика.....	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая клиническая характеристика больных и дизайн исследования.....	32
2.2 Методика анестезии и искусственного кровообращения.....	39
2.3 Методы исследования.....	41
2.3.1 Клинические исследования.....	41
2.3.2 Биохимические исследования.....	41
2.3.3 Инструментальные исследования.....	42
2.3.4 Методы статистического анализа.....	42
ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ С КХ-ОПП И БЕЗ КХ-ОПП ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	44
3.1 Частота развития ОПП у детей 1-года жизни с ВПС, оперированными в условиях искусственного кровообращения по шкале KDIGO.....	44
3.2 Сравнительная оценка динамики ультразвуковых показателей на этапах операционного и послеоперационного периода.....	45
3.3 Сравнительная оценка динамики биохимических показателей на этапах исследования в двух группах.....	48
3.4 Предикторы острого повреждения почек.....	51

ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ГРУППАХ С КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК И БЕЗ.....	58
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	75
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	76

## СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AKIN	Acute Kidney Injury Network – (Acute Kidney Injury Network) - группа экспертов по изучению острого повреждения почек
BE	Избыток или дефицит буферных оснований
FiO <sub>2</sub>	Фракция O <sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе
IGFBP7	Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
IL-18	Интерлейкин - 18
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes – инициатива по улучшению глобальных исходов болезней почек
KIM-1	Молекула повреждения почек 1
L-FABP	Белок, связывающий жирные кислоты
NGAL	Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
pH	Мера активности ионов водорода в растворе, количественно выражающая его кислотность
PaO <sub>2</sub>	Напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO <sub>2</sub>	Напряжение углекислого газа в артериальной крови
pCO <sub>2</sub>	Напряжение углекислого газа
RACHS-1	Risk adjustment for congenital heart surgery индивидуальный операционный риск летальности
RIFLE	Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss of kidney function (утрата почечной функции), End-stage kidney disease (терминальная стадия болезни почек) - классификация острого повреждения почек

TAPSE	Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
TIMP-2	Тканевой ингибитор металлопротеиназы 2
SaO <sub>2</sub>	Степень насыщения артериальной крови кислородом
Ao	Аорта
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ВИП	Вазоактивный инотропный показатель
ВПС	Врожденный порока сердца
ИР	Индекс резистентности
ИК	Искусственное кровообращение
ИЛ-6	Интерлейкин - 6
КДО ЛЖ	Конечно-диастолический объем левого желудочка
КХ-ОПП	Острое повреждение почек, ассоциированное с кардиохирургией
МУФ	Модифицированная ультрафильтрация
НПВ	Нижняя полая вена
НМИЦ	Национальный медицинский исследовательский центр
ОПП	Острое повреждение почек
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ФИП	Фракция изменения площади
ЧВЗ	Чрезвенозное зондирование

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В последнее время совершенствование хирургической техники привело к росту оперативных вмешательств наиболее сложных врожденных пороков сердца, и увеличило частоту связанного с кардиохирургическими вмешательствами острого повреждения почек (КХ-ОПП) (Pederson K et al., 2012). Среди пациентов детского возраста, перенесших операции по поводу коррекции ВПС, частота встречаемости КХ-ОПП по данным некоторых авторов варьирует от 40 до 50% (Watkins SC et al., 2014), достигая у новорожденных частоты в 64% (Morgan CJ et al., 2013).

Немаловажными остаются выводы об ассоциации КХ-ОПП с такими осложнениями, как синдром низкого сердечного выброса, повышенная смертность, более длительная искусственная вентиляция легких у этих пациентов и более длительное время пребывания их в палате реанимации и интенсивной терапии (Piggott KD et al., 2015). После выписки, в дальнейшем, у пациентов с КХ-ОПП высока вероятность развития хронической болезни почек (Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, et al., 2016).

Исторически сложилось мнение, что ОПП при наличии заболевания сердца является вторичным по отношению к низкому сердечному выбросу или нарушению перфузии почек. Современные же данные позволяют предположить о наличии, помимо венозного застоя, активацию провоспалительных цитокинов (Holdsworth SR, PY Gan. Cytokines: names and numbers you should care about. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015 [Epub ahead of publication]).

Существующие неотъемлемые ограничения в использовании сывороточного креатинина и темпа диуреза в качестве диагностических критериев в выявлении ОПП направили клиницистов в сторону поиска биомаркеров, которые бы обладали преимуществами в сравнении с вышеперечисленными показателями. Таким

образом был выявлен ряд многообещающих неинвазивных биомаркеров (Schuh MP, Nehus E, Ma Q, et al., 2016).

Последствия острого повреждения почек как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, ясно подчеркивают важность и необходимость как можно более ранней диагностики данного осложнения.

Отсутствие данных в литературе об использовании индекса резистентности почечных сосудов у детей 1-года жизни в диагностике КХ-ОПП, немногочисленность данных о роли тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 в данной возрастной группе, послужило основанием для проведения данного исследования.

### **Цель исследования**

Выявить предикторы острого повреждения почек у детей 1-го года жизни, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

### **Задачи исследования**

- 1) Определить частоту развития острого повреждения почек у детей 1-го года жизни с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения по шкале KDIGO;
- 2) Оценить динамику индекса резистентности почечных сосудов на этапах периоперационного периода в двух группах;
- 3) Оценить динамику маркера почечного повреждения TIMP-2 мочи через 6 часов после окончания искусственного кровообращения в двух группах;
- 4) Дать сравнительную оценку клинического течения на этапах операционного и ближайшего послеоперационного периода у пациентов после коррекции врожденных пороков сердца в группах с КХ-ОПП и без КХ-ОПП.

### **Научная новизна**

- 1) Впервые дана сравнительная оценка динамики маркера острого повреждения почек (TIMP-2) мочи у пациентов первого года жизни без связи его с белком, связывающим инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7) у детей 1-го года жизни после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения;
- 2) Впервые проанализированы данные индекса резистентности почечных сосудов у пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца на этапах оперативного вмешательства;
- 3) Впервые дана сравнительная оценка ультразвуковых показателей (фракция выброса левого желудочка, фракция изменения площади, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, скорости кровотока в нижней полой вене и аорте) пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца на этапах периоперационного периода в группах с КХ-ОПП и без.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Основное количество исследований, посвященных изучению индекса резистентности почечных сосудов в качестве предиктора острого повреждения почек, посвящено взрослым пациентам. Единичные публикации при изучении индекса резистентности среди пациентов детского возраста включают лишь новорожденных пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии, у которых помимо измерения ИР почечных сосудов проводили измерение уровня цистатина С. Результаты этого исследования демонстрируют повышение индекса резистентности на 3 и 5 день после поступления в отделение у пациентов с диагностированным ОПП (El-sadek, et al. 2020).

Впервые установлено, что индекс резистентности почечных сосудов на этапах оперативного вмешательства не является предиктором острого повреждения почек у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, оперированных в условиях искусственного кровообращения и статистически не различается в группах КХ-ОПП и без КХ-ОПП.

Впервые установлено, что тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи через 6 часов после окончания искусственного кровообращения статистически не различается у пациентов с КХ-ОПП и без КХ-ОПП.

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику**

На основании полученных биохимических, клинических и инструментальных исследований установлено, что индекс резистентности почечных сосудов у детей возраста от 1 месяца до 1 года с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения не является предиктором острого повреждения почек.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточный клинический материал (150 обследованных и оперированных пациентов с врожденными пороками сердца, 104 включенных в исследование), высокий методический уровень выполненных исследований, а так же обобщенный опыт одного из ведущих кардиохирургических центров страны являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. При выполнении статистического анализа, у каждого пациента обработано более двадцати параметров клинических и инструментальных исследований.

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

Автор лично проанализировал медицинскую документацию всех включенных в исследование оперированных пациентов с врожденными пороками сердца,

провел статистическую обработку материала, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов. Имеет 3 публикации по данной теме в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов исследования, двух глав собственного материала, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 91 странице машинописного текста и содержит 12 таблиц и 6 рисунков. Указатель использованной литературы содержит перечень из 6 отечественных и 127 зарубежных авторов.

### **Апробация и публикации по теме исследования**

По теме диссертации опубликованы 3 работы в медицинских журналах России, входящих в перечень ВАК.

1. Сергеев С.А., Ломиворотов В.В. Острое повреждение почек у детей после кардиохирургических вмешательств. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(4):11-22.
2. Сергеев С.А., Ломиворотов В.В. Индекс резистентности почечных сосудов у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения, как предиктор острого повреждения почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, No 5. – С. 26–32.
3. Сергеев С.А., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Непомнящих В.А. Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек и без него при коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое

ретроспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):89-97.

**На защиту выносятся следующие положения**

- 1) Индексы резистентности почечных сосудов на этапах оперативного вмешательства после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения не различаются в группах с кардиохирургически-ассоциированным острым повреждением почек и без такового.
- 2) В группе с кардиохирургически-ассоциированным острым повреждением почек уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 мочи через 6 часов после искусственного кровообращения достоверно не различается от уровня в группе без кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек.
- 3) Половая принадлежность, исходный уровень креатинина и его уровень на 3-е послеоперационные сутки являются предикторами острого повреждения почек у детей возраста от 1 месяца до 1 года, оперированных по поводу коррекции врожденных пороков сердца ВПС в условиях искусственного кровообращения.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 ВВЕДЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ – ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением кардиохирургических операций. Каждый год более двух миллионов кардиохирургических вмешательств выполняются во всем мире, и частота встречаемости ассоциированного с ними ОПП варьирует от 5 до 42% у взрослых пациентов (Hobson CE et al., 2009). В детской кардиохирургии процент развития данного осложнения выше и составляет 40–50% (Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al., 2011).

Острое повреждение почек - второе по встречаемости осложнение в палатах интенсивной терапии после сепсиса, и рассматривается как фактор риска повышенной смертности, длительности пребывания в палате интенсивной терапии и времени госпитализации (Соколов Д.В., Полушин Ю.С., 2018). Риск смерти у пациентов после кардиохирургических вмешательств с ОПП остается высоким на протяжении последующих 10 лет, даже после полного восстановления функции почек (Hobson CE et al., 2009).

ОПП после кардиохирургических вмешательств может быть отнесен к 1 типу кардиоренального синдрома, согласно классификации 2008 года и определяется как заболевание сердца и почек, при котором ухудшение состояния функции одного органа может вызвать острую или хроническую дисфункцию второго (Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N & Bellomo R, 2008). Несмотря на наличие теории кардиоренального синдрома, в современной литературе нет единого мнения о точном определении острого почечного повреждения после кардиохирургических вмешательств. В литературе на основании различных диагностических методов сообщается о более 35 определениях ОПП в кардиохирургии (Fuhrman DY, Kellum JA, 2017). Большинство исследователей

используют критерии AKIN (Acute Kidney Injury Network) и RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney) для определения ОПП. Эти критерии основаны на изменении уровня креатинина в сыворотке крови (повышение как минимум в 1,5 раза от исходного) и уровня диуреза (менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов наблюдения) (Lopes JA, Jorge S, 2013). Однако, показатель уровня диуреза и жидкостного баланса после кардиохирургических вмешательств является спорным критерием, учитывая рутинное использование диуретиков в послеоперационном периоде, особенно в детской кардиохирургии, и, таким образом, применение критериев AKIN и RIFLE без учета изменения уровня сывороточного креатинина приводит к снижению уровня выявляемости острого почечного повреждения (Englberger L et al., 2011). Так же следует отметить, что критерии AKIN должным образом не были изучены в детской практике, и ограниченный период повышения уровня креатинина в течение первых 48 часов вносит свои ограничения в использование данных критериев.

В последнее время критерии диагностики ОПП были уточнены группой по улучшению глобальных результатов при заболеваниях почек (KDIGO) и в настоящее время широко применяются для детей (Чугунова О. Л., Иванов Д. О., Козлова Е. М. и др., 2019) и взрослых (Khwaja A, 2012). Эти критерии по-прежнему в значительной степени зависят от повышения уровня креатинина сыворотки крови и изменения уровня диуреза. Степень повышения уровня креатинина определяет тяжесть острого почечного повреждения, где 1-я стадия является наименее тяжелой, а 3-я наиболее тяжелой. Но и использование уровня сывороточного креатинина имеет свои ограничения, так как нормальный его уровень может широко варьировать в зависимости от возраста, пола, мышечной массы, получаемых лекарственных препаратов и степени гидратации. Увеличение сывороточного креатинина не определяет природу, тип и время почечного повреждения. Проведение диализа в достаточной степени снижает уровень

креатинина, что делает этот маркер бесполезным, при оценке функции почек после начала диализа. По некоторым оценкам, более 50% почечной функции должно быть нарушено, прежде чем уровень сывороточного креатинина начнет повышаться. Изменение уровня креатинина часто запаздывает от изменений, происходящих в почках, вплоть до нескольких дней, что может приводить к поздней диагностике ОПП и началу своевременного вмешательства. Но, и, даже несмотря на эти ограничения, изменения уровня креатинина сыворотки крови и темпа диуреза в определенной степени обладают диагностическими и прогностическими возможностями. Если наблюдается как повышение уровня креатинина в сыворотке крови, так и снижение темпа диуреза, то течение заболевания усугубляется и вероятность летального исхода возрастает. Продолжительность ОПП также имеет важное прогностическое значение и в зависимости от стадии острого повреждения почек может повлиять на исход. Kellum et al. провели оценку более 23000 пациентов, с наличием ОПП по шкале KDIGO (Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G, 2015). У пациентов с 3 степенью тяжести ОПП по одному критерию госпитальная летальность и потребность в заместительной почечной терапии составляли <18% и <3,5% соответственно. Эти результаты резко изменились при диагностике 3 стадии острого почечного повреждения по обоим критериям, когда потребность в заместительной почечной терапии увеличилась до 55%, а смертность возросла до 51%.

Кроме того, помимо клинических критериев, некоторые исследователи предлагают использование биомаркеров, такие как  $\alpha$ -1-микроглобулин, N-ацетил- $\beta$ -d-глюкозаминидаза, глутатионтрансфераза-п, липокалин связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в моче и крови, для идентификации ОПП после кардиохирургических вмешательств (Prowle JR et al., 2015). Такие биомаркеры мочи, как например IL-18 и молекула повреждения почек -1 (KIM-1), не только

прогнозируют развитие субклинического острого повреждения почек, которое характеризуется повышением описываемых биомаркеров при отсутствии повышения уровня креатинина в сыворотке крови, но, так же имеют прогностическое значение в отношении летальности в последующие после кардиохирургического вмешательства 3 года (Coca SG et al., 2014).

## **1.2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

Исторически считалось, что ОПП при заболеваниях сердца было вторичным по отношению к низкому сердечному выбросу и нарушенной перфузии почек. В настоящее время устоявшимся считается мнение о венозном застое в почечных сосудах и повышенному уровню воспалительных цитокинов (Dupont M, Mullens W, Tang WH, 2011). Патогенез ОПП после кардиохирургических вмешательств не является полностью изученным и основан в основном на животных моделях. Первичные механизмы включают в себя ишемическое повреждение, ишемию – реперфузию, механическую травму кровяных клеток, оксидативный стресс, выработку нефротоксинов и активацию каскада воспалительных реакций (Pederson K, 2012). Сниженное среднее артериальное давление и неппульсирующий кровоток во время искусственного кровообращения приводят к ишемии и гипоксии почек с последующей активацией апоптоза и некроза канальцев и гибели эндотелиальных клеток (Devarajan P, 2006).

Неудивительно, что продолжительность времени искусственного кровообращения была выделена как фактор риска ОПП и было продемонстрировано, что почки человека в течение 30–60 минут достаточно устойчивы к ишемии с незначительными структурными изменениями и без острого нарушения функций (Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, et al., 2013). Реперфузия после снятия зажима с аорты приводит к активации окислительных процессов,

которые в свою очередь еще больше усугубляют повреждение канальцев и почечных капилляров. Механическая травма эритроцитов в контуре аппарата искусственного кровообращения приводит к гемолизу, высвобождению свободного гемоглобина и железа, которые так же усугубляют ситуацию. Поврежденные канальцы и эндотелиальные клетки инициируют местную воспалительную реакцию. Кроме того, контакт крови с контуром аппарата искусственного кровообращения вызывает системный воспалительный ответ. Активация нейтрофилов, тромбоцитов и других провоспалительных каскадов еще больше усугубляет повреждение почечных канальцев и эндотелиальных клеток (Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, 2019). Эта модель воспаления достаточно хорошо изучена у животных, у людей же, перенесших вмешательство в условиях искусственного кровообращения, она полностью неизвестна. Использование нефротоксических препаратов, таких как, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и контрастных веществ, в послеоперационном периоде, может усугубить повреждение почек. Эти множественные травмирующие механизмы могут активироваться в различные временные периоды с разной степенью интенсивности и могут воздействовать синергически (Clifford KM, Selby AR, Reveles KR, et al., 2022).

Факторы риска развития острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств у детей были выявлены в предоперационном, интраоперационном и послеоперационных периодах (Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al., 2012). Наиболее значимые независимые факторы риска развития ОПП у детей включают: ранний возраст, продолжительность искусственного кровообращения, наибольшая сложность врожденного порока сердца (оценка по шкале RACHS-1), наличие предоперационной вентиляционной поддержки и исходный уровень сывороточного креатинина (Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, et al., 2012). Такие предоперационные факторы риска, как ранний детский возраст и генетическая

предрасположенность, не могут быть изменены, но должны обязательно учитываться при их наличии. К другим, потенциально поддающимся изменению предоперационным факторам, относятся сахарный диабет, уровень сывороточного креатинина до операции, наличие вентиляционной поддержки, застойная сердечная недостаточность и гипертония в анамнезе. Так же признанными интраоперационными факторами риска включают в себя низкое артериальное давление и низкий уровень гемоглобина, которые необходимо и нужно оптимизировать для улучшения доставки кислорода во время искусственного кровообращения. Такие интраоперационные риски, как использование глубокой гипотермической остановки кровообращения и длительность искусственного кровообращения могут быть изменены, но зачастую зависят от хирургического центра (Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al., 2012). Однако некоторых рисков, таких как, необходимость экстренного хирургического вмешательства или операции на грудной аорте, избежать нельзя.

Послеоперационные факторы, повышающие риск развития ОПП, включают исходный волевический статус, использование заместительной почечной терапии, почечное перфузионное давление, непосредственно сразу после оперативного вмешательства, имеющееся исходное заболевание почек и использование экстракорпоральной поддержки кровообращения (Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al., 2015).

Таким образом контроль гемодинамики и волевического статуса в послеоперационном периоде дает клиницистам потенциальные методы воздействия для уменьшения или исключения возможности развития острого почечного повреждения. Раннее выявление пациентов с высоким риском развития ОПП и использование моделей прогнозирования развития данного осложнения, позволяет внимательно следить за этими пациентами и проводить эффективные

профилактические и терапевтические мероприятия для снижения случаев развития ОПП.

### **1.3 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПП**

Существующие определенные ограничения, не позволяют полностью полагаться на изменения уровня сывороточного креатинина и темпа диуреза в качестве основных критериев для постановки диагноза острого повреждения почек. Биомаркеры сыворотки крови и мочи, могут иметь дополнительные преимущества по сравнению с традиционными методами диагностики при ОПП. Новые биомаркеры могут помочь в ранней диагностике ОПП даже при отсутствии сопутствующей почечной дисфункции (Ronco C, Kellum JA, Haase M, 2012). Исследовательские ресурсы в этой области значительно расширились в последнее время, и эти биомаркеры стали частью научных исследований во многих центрах (McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al., 2013). Многие биомаркеры специально были выявлены для прямого обнаружения повреждения почек и представляют собой дополнительную информацию в дополнение к часто используемому уровню сывороточного креатинина и темпу диуреза. Они также увеличивают возможность обнаружения почечного повреждения до того, как появляются очевидные функциональные изменения, такие как снижение темпа диуреза или повышение уровня креатинина.

В ответ на ишемическое или нефротоксическое повреждение белки клеток почечных канальцев выделяются в мочу. Таким образом, измерение биомаркеров мочи является более специфичным и более чувствительным, чем измерение биомаркеров сыворотки крови в диагностике ОПП. Биомаркеры почечного повреждения могут быть разделены на следующие категории, в зависимости от их характеристик и физиологических действий:

- 1) маркеры скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

- 2) маркеры повреждения канальцев
- 3) маркеры остановки клеточного цикла
- 4) маркеры воспаления.

Маркеры острого повреждения почек являются предметом целенаправленных клинических исследований и в литературе сообщается более чем о 30 известных маркерах (Koynner JL, Parikh CR, 2013).

### 1.3.1 МАРКЕРЫ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Как было сказано выше, традиционная оценка скорости клубочковой фильтрации использует измерение уровня сывороточного креатинина, повышение которого зачастую является отсроченным, что ограничивает его использование (Cirillo M, 2010). Известно, что, цистатин С является альтернативой креатинину сыворотки крови, и является лучшим биомаркером для оценки скорости клубочковой фильтрации (Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al., 2012). В отличие от креатинина, концентрации цистатина С не зависят от пола и мышечной массы. Измерение уровня цистатина С широко доступно в большинстве больниц и лабораторий, и так же имеет диагностическое значение при хронических заболеваниях почек (Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al., 2012).

Использование цистатина С в качестве диагностического маркера острого почечного повреждения в настоящее время достаточно широко изучено. Два мета-анализа выявили, что сывороточный цистатин С превосходит креатинин как в качестве предиктора ОПП, так и маркера его тяжести (Feng Y, Zhang Y, Li G, Wang L, 2014). Многоцентровое проспективное исследование группы детей, перенесших оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения при коррекциях врожденных пороков сердца, показало, что ранние измерения цистатина С (в течение 6 часов после начала ИК), предсказывает развитие ОПП с отношением шансов 17,2 и площадью под кривой (AUC) 0,89 (Zappitelli M,

Krawczeski CD, Devarajan P, et al., 2011). Помимо этого, повышенный уровень цистатина С независимо предполагает более длительную продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. В многоцентровом проспективном исследовании 2015 года оценивали изменения биомаркеров повреждения канальцев при ОПП с изменением содержания цистатина С у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства (Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, et al., 2015). В результате определение ОПП на основе цистатина С в сравнении с его выявлением на основании уровня креатинина более тесно связано с изменением биомаркеров повреждения канальцев. В исследовании у новорожденных пациентов, перенесших вмешательство с ИК, послеоперационный скрининг цистатина С превзошел креатинин в качестве биомаркера для прогнозирования ОПП, на основе определения биомаркера повреждения канальцев NGAL, с величиной AUC 0,87 (Herbert C, Patel M, Nugent A, et al., 2015).

### 1.3.2 МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВ

Неинвазивные биомаркеры почечного повреждения в моче и сыворотки крови широко используются в диагностике ОПП у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Наиболее часто используются – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкин – 18 (ИЛ-18), печеночная форма белка, связывающие жирные кислоты (L-FABP) и молекулу повреждения почек 1 (KIM-1).

Наиболее изученным биомаркером ОПП в детской кардиохирургии является NGAL. Как маркер острого почечного повреждения он был широко изучен на животных моделях (Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al., 2003). Так же в условиях эксперимента на животных выявлено, что NGAL является одним из

высокоиндуцированных белков который обнаруживается в почках после ишемического или нефротоксического воздействия (Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al., 2005). В исследованиях на мышах продемонстрировано, что NGAL, происходит из почки, где он образуется в поврежденных дистальных сегментах нефрона в ответ на ренальное ОПП, но не в случае пре-ренальном ОПП, которое может, к примеру, быть вызвано гиповолемией (Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al., 2011). Таким образом, диагностическая значимость NGAL для прогнозирования ОПП остается высокой и особенно применима в детской кардиохирургии. В нескольких проспективных одноцентровых, а также многоцентровых исследованиях у детей и новорожденных, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях ИК, ОПП (обычно определяемое, как увеличение сывороточного креатинина на 50%) наблюдалось на 1-3 день после операции. Напротив, интервальные измерения NGAL в раннем послеоперационном периоде выявили 10-кратное и более его увеличение в моче и плазме у детей, в течение 2 - 6 часов после начала ИК, у которых впоследствии развилось ОПП (Bojan M, Vicca S, Lopez-Lopez V, et al., 2014). Кроме того, ранние измерения показателей NGAL в детской кардиохирургии достаточно сильно коррелируют и позволяют прогнозировать степень тяжести, а также длительность течения ОПП (Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al., 2011).

У детей после кардиохирургических вмешательств, у которых развивается ОПП, диагностированная на основании роста уровня сывороточного креатинина, уровень NGAL в моче достоверно дает понимание о наличии временной азотемии или истинного ОПП со структурными повреждениями канальцев, со 100% специфичностью и 100% положительной прогностической значимостью (Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, et al., 2014). Ранние измерения уровня NGAL также дают прогнозирование неблагоприятных исходов в педиатрической практике, таких как, продолжительность госпитализации, продолжительность ИВЛ, потребность в заместительной почечной терапии и летальности (Wang Z, Ma S, Wang CY,

Zappitelli M, Devarajan P, Parikh C, 2014). Широкое использование измерения уровня NGAL как биомаркера превратило его в отличный тропониноподобный биомаркер структурного повреждения почек, определяемого в моче и сыворотке крови. Это привело к появлению концепции «субклинического ОПП» у пациентов, которые являются «NGAL-положительными», но отрицательными по уровню креатинина.

В исследовании 2017 года с участием 150 пациентов детского возраста проводили сравнение эффективности шести потенциальных биомаркеров острого повреждения почек. NGAL, ИЛ-18, белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP), KIM-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7) измеряли до операции и через 2, 6, 12 и 24 часа после искусственного кровообращения. Уровень NGAL мочи имел самый быстрый рост после операции у детей, у которых развивалось ОПП, достигая пика через 6 часов и оставался повышенным при каждом последующем измерении (Dong L, Ma Q, Bennet M, Devarajan P, 2017).

Другое исследование в группе детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, продемонстрировало высокие уровни AUC при измерении уровня NGAL при поступлении в палату реанимации, на 4, 12 и 24 часа и составило 0.90, 0.80, 0.62 и 0.73 соответственно (Yoneyama F, Okamura T, Takigiku F, Yasukouchi S, 2020).

Однако несмотря на широкое распространение и использование в рутинной практике, NGAL все же имеет и свои ограничения. Во-первых, большинство исследований по его изучению были одноцентровыми, в которых исключались пациенты с хроническими заболеваниями почек, которые, как известно, вносят вклад в развитие ОПП (Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL, 2014). Согласно имеющимся данным, уровни NGAL у пациентов с хроническими заболеваниями

почек имеют невысокие концентрации и аналогичны нормальным значениям, но с прогрессированием заболевания, концентрация его возрастает и может приближаться к таковой, какая наблюдается при течении легких форм ОПП. Исследования четко продемонстрировали, что эффективность NGAL у взрослых и пожилых пациентов хуже, чем у детей, что вероятно связано с наличием сопутствующих хронических заболеваний, таких как, хронические заболевания почек, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, сахарный диабет и принимаемые лекарственные средства, которые влияют на прогностическую способность NGAL (Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, 2009). Во-вторых, не существует общепринятых пороговых значений уровня NGAL, хотя в литературе можно найти значения  $<100$  нг/мл, что исключает ОПП у пациентов с исходно нормальной функциональной активностью почек, а пороговое значение  $>150$  нг/мл может быть диагностическим для ОПП, оставляя так называемую «серую зону», где концентрация NGAL может быть неопределенной (Soto K, Rapoila AL, Coelho S, et al., 2013). В-третьих, определения ОПП, используемые в опубликованных исследованиях NGAL, переменны, но всегда основываются и на значительном повышении уровня сывороточного креатинина, что в определенной степени ставит под сомнения эффективность использования этого биомаркера. К примеру, у пациентов с истинным повреждением канальцев, но без значительного изменения уровня креатинина сыворотки крови, которое часто встречается при критических состояниях (Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al., 2012), соответствующее повышение концентрации NGAL будет считаться ложноположительным. В то же время у пациентов с отсутствием травмы канальцев, но с повышением уровня сывороточного креатинина из-за прerenальных причин, нормальный уровень NGAL будет расценен как ложноотрицательный результат.

Острое повреждение почек у детей в критическом состоянии часто имеет многофакторное происхождение и включает в себя сопутствующие заболевания, гемодинамические изменения и воздействие нефротоксинов (Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, et.al., 2018). Таким образом существует потребность в биомаркере ОПП, который может хорошо работать не только после операции на сердце, но и в гетерогенной популяции с различными причинами острого повреждения почек. В исследовании 40 пациентов гетерогенной педиатрической популяции, поступивших в отделение интенсивной терапии уровень NGAL в моче определяли сразу при поступлении, затем через 12, 24 и 48 часов соответственно (Kari JA, Shalaby MA, Sofyani K, et. al. 2018). Повышенный уровень NGAL при поступлении был связан с более чем двухкратным увеличением риска последующего развития ОПП и продемонстрировал умеренную прогностическую значимость с площадью под кривой (AUC) 0,76 95% ДИ: 0,61-0,92). В этом исследовании дети с повышенным уровнем NGAL в моче, но с нормальным уровнем сывороточного креатинина крови, то есть с субклиническим острым повреждением почек, имели повышенный риск для последующего развития ОПП, что подчеркивает значимость в использовании биомаркеров структурного повреждения почек, а в частности – NGAL.

Учитывая многофакторный компонент развития ОПП, вполне вероятно, что комбинации биомаркеров повреждения канальцев в дополнении к NGAL помогут улучшить диагностическую и прогностическую точность в постановке диагноза острого почечного повреждения. Однако, измерения таких биомаркеров повреждения канальцев, как ИЛ-18, L-FABP, KIM-1, подвержены тем же ограничениям, которые присущи NGAL. Эти дополнительные биомаркеры были исследованы в ограниченном количестве в детской кардиохирургической практике.

Интерлейкин 18 (ИЛ-18) представляет собой провоспалительный цитокин, который образуется в проксимальном отделе канальцев и впоследствии легко

обнаруживается в моче после ишемического воздействия на животных моделях (Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, et al., 2001). Было отмечено, что ИЛ-18 является ранним прогностическим биомаркером у детей, оперированных по поводу ВПС. У пациентов, у которых увеличение сывороточного креатинина выявлялось на 1-3 день после искусственного кровообращения, рост уровня ИЛ-18 в моче начинался через 6 часов, и достигал своего пика через 12 часов после ИК, с площадью под кривой (AUC) 0,75 для прогнозирования развития ОПП (Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al., 2006). Исследования у пациентов детского возраста подтвердили способность ИЛ-18 в моче, измеренного в течение 6-12 часового периода после искусственного кровообращения, прогнозировать развитие ОПП с AUC в диапазоне 0,72 – 0,85. Начало использования маркера ИЛ-18 в моче улучшило прогнозирование риска развития ОПП, и является предиктором развития неблагоприятных исходов, времени ИВЛ в послеоперационном периоде и времени госпитализации (Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al., 2011).

Белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP), является еще одним белком, индуцируемым проксимальными почечными канальцами в начале развития ОПП, и считается нефропротекторным из-за своих антиоксидантных свойств (Kamijō-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, et al., 2006). Уровень L-FABP в моче, согласно немногочисленным данным, является ранним прогностическим биомаркером у детей, после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. У пациентов, которые отмечают рост уровня сывороточного креатинина на 2–3 день после ИК, манифестируют ростом L-FABP в моче через 4 часа, с прогнозируемой в развитии ОПП AUC 0,81 (Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al., 2008). В целом исследования уровней L-FABP в моче, полученные через 6 часов после ИК, способны прогнозировать развитие ОПП с AUC в диапазоне 0,75–0,78.

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1) была впервые выявлена в ишемизированных клетках проксимальных канальцев почек крыс (Ichimura T,

Bonventre JC, Bailly V, et al., 1998). KIM-1 один из наиболее высокоиндуцированных белков в почках, после экспериментального ОПП, где он опосредует фагоцитоз поврежденных клеток и тем самым ограничивает повреждение (Yang L, Brooks CR, Xiao S, et al., 2015). Исследование с небольшим количеством педиатрических пациентов, перенесших оперативное вмешательство в условиях ИК, выявило повышение уровня KIM-1 у 50% испытуемых, у которых развилось ОПП, с AUC 0,83 через 12 часов после ИК (Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al., 2009). Однако, дальнейшие исследования данного биомаркера в детской популяции, оказались противоречивы и указывали на худшую прогностическую способность.

### 1.3.3 МАРКЕРЫ ОСТАНОВКИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Тканевой ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) и белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), оба являются маркерами остановки клеточного цикла и активируются после повреждения почек для ограничения распространения повреждения почечных канальцев. Оба представляют собой клетки почечных канальцев, экспрессирующие растворимые белки, которые, как считается, участвуют в остановке клеточного цикла G1 во время самых ранних фаз клеточного стресса и повреждения канальцев, вызванного ишемией или воспалительными процессами (Wetz AJ, Richardt EM, et al., 2015). Измерение [TIMP-2]\*[IGFBP7] может оценить риск развития ОПП средней и тяжелой степени (стадии 2-3) в течение 12 часов у взрослых находящихся в критическом состоянии. Для таких пациентов в клинической практике обычно используется пороговое значение 0,3, чтобы инициировать профилактические и защитные меры для почек (Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al., 2013).

В исследовании, в котором принял участие 51 ребенок, оперированные в условиях ИК, уровни TIMP-2 и IGFBP7 были увеличены у 12 пациентов, у которых

развилось ОПП, с AUC 0,85 через 4 часа ИК (Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al., 2014). Соответствующая AUC для NGAL в моче была достаточно высокой и составляла 0,87. В другом похожем исследовании (Gist KM, Goldstein SL, Wrona J, et al., 2017) потенциал [TIMP-2]\*[IGFBP7], как раннего биомаркера, так же был продемонстрирован. Однако, учитывая небольшие выборки (51 и 94 пациента) в вышеуказанных исследованиях, изучение данного биомаркера остается открытым. По результатам недавнего исследования уровень [TIMP-2]\*[IGFBP7] уже через два часа после начала искусственного кровообращения может служить прогностическим признаком развития позднего острого повреждения почек (Тао Y, Heskia F, Zhang M, et al., 2022).

#### 1.3.4 МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

ОПП в моделях на животных характеризуется развитием воспалительной реакции с повышением уровня ИЛ-6, представляющего собой основной провоспалительный цитокин (Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, et al., 2007). У детей после операций в условиях искусственного кровообращения контакт крови с поверхностью контура ИК так же активирует каскад воспалительных реакций с высвобождением цитокинов, что еще больше усугубляет повреждение почечных канальцев и эндотелиальных клеток. В исследовании 39 педиатрических пациентов, оперированных в условиях ИК, уровни ИЛ-6 в сыворотке крови повышались через 2 часа после начала ИК у 18 пациентов, у которых в последующем развивалось ОПП (Liu KD, Altmann C, Smits G, et al., 2009). Однако два последующих более крупных исследования не подтвердили взаимосвязь между ранними концентрациями ИЛ-6 и последующим развитием ОПП в детской кардиохирургии (Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, et al., 2015).

## 1.4 МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПП

Первичная цель в лечении ОПП – профилактика и предупреждение развития данного осложнения, что требует своевременной идентификации пациентов с высоким риском. Опубликованные доказанные факторы риска развития ОПП у взрослых включают наличие сопутствующих заболеваний, хронических заболеваний почек или сепсиса (Finlay S, Bray B, Lewington AJ, et al., 2013). Основываясь на знании факторов, предрасполагающих к развитию ОПП, возможно на ранних этапах выявлять пациентов с высоким риском развития ОПП и потенциально избегать ситуаций или назначения нефротоксических препаратов, которые могут увеличивать вероятность повреждения почек у данной группы пациентов.

Поскольку ОПП является частым осложнением, рассматривались вопросы об дистанционном ишемическом прекондиционировании (Heusch G, Botker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D, 2015). В исследованиях у взрослых пациентов с сердечно-сосудистой патологией использование дистанционного ишемического прекондиционирования не дало защиты от развития ОПП, которое оценивалось по повышению уровня сывороточного креатинина и уровня NGAL в моче (Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al., 2015).

Вопрос о поддержании волемического статуса во время и после кардиохирургических вмешательств до сих пор остается спорным. Существуют опасения относительно чрезмерного накопления жидкости в тканях, чему особенно подвержены новорожденные пациенты и дети раннего возраста, и внутрисосудистой гиповолемии, которые могут способствовать развитию ОПП. В целом сердечный индекс должен поддерживаться на нормальном или близком к нему уровне с помощью инфузионной терапии под контролем гемодинамики для предотвращения развития почечной гипоперфузии (Westaby S, Balacumaraswami L, Sayeed R, 2007). Перегрузка жидкостью в свою очередь может приводить к отеку

легких и других органов, и впоследствии явиться причиной развития более тяжелого течения ОПП (Haase-Fielitz A, et al., 2017).

Использование диуретиков до и в послеоперационном периоде снижает риск перегрузки жидкостью, и некоторые данные свидетельствуют о том, что их использование связано с наиболее благоприятными исходами в кардиохирургии (Fakhari S, et al., 2017). Результаты других исследований, напротив, не только не отмечают положительные эффекты фуросемида, а напротив сообщают о двукратном увеличении частоты развития ОПП у пациентов, получавших диуретики во время кардиохирургических вмешательств (Lassnigg A, et al., 2000).

### **1.5 УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Ограничения в использовании лабораторных тестов у кардиохирургических пациентов, включающие их дополнительную стоимость, низкую надежность при определенных условиях (гипербилирубинемия, альбуминурия и др.) и отсутствие возможности их использования в некоторых клиниках для рутинного выявления острого повреждения почек делает ультразвук источником «визуализирующих биомаркеров», который может рутинно использоваться как во время оперативного вмешательства, так и сразу после него, и доступен в большинстве кардиоцентров. Однако потенциал ультразвукового исследования почек для отражения и диагностики ОПП остается не до конца изученным.

Нарушения почечного артериального кровотока, возникающие параллельно с острым повреждением почек, могут быть следствием отека и почечного компартмент-синдрома (Cruces P, Salas C, Lillo P, et al., 2014). Индекс резистентности почечных сосудов, определяющийся при помощи импульсно-волновой Допплерографии, является маркером вариабельности внутрипочечного артериального кровотока и определяется следующими параметрами: отношением систолического артериального давления к диастолическому (пульсовое давление),

податливостью внутрипочечных сосудов и сочетанием венозного и интерстициального давления, что представляет интерес как показатель острого повреждения почек (O'Neill WC, 2014). Некоторые исследования показали, что индекс резистентности почечных сосудов можно использовать в качестве раннего предиктора ОПП у пациентов в критическом состоянии (Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al., 2011). В недавнем времени индекс резистентности применили для ранней диагностики острого повреждения почек после кардиохирургических вмешательств и обнаружили, что площадь под кривой (AUC) составляет 0,918 (Wu HB, Qin H, Ma WG, et al., 2017).

Острое повреждение почек в детской кардиохирургии становится все более распространенным явлением с серьезными последствиями. Однако у многих пациентов в послеоперационном периоде, возникшее ОПП не диагностируется вовремя. Кроме того, у пациентов с установленным диагнозом ОПП, нет признанных методов для более благоприятного течения данного осложнения. Хотя у многих пациентов перенесших ОПП, почечная функция восстанавливается полностью, долгосрочное наблюдение с целью исключения развития в более позднем периоде хронического заболевания почек не проводится. Возможное сочетанное использование нескольких биомаркеров поможет более точно и на более ранних стадиях выявлять развитие ОПП, и даст больше возможностей в поиске механизмов снижения последствий влияния данного осложнения на пациентов. Внедрение таких инструментальных методов с целью дооперационной оценки сосудов почек, как доплерография, вероятно также поможет в ранней диагностике острого повреждения почек.

Отсутствие четких критериев для определения ОПП в детском возрасте после кардиохирургических вмешательств при коррекции врожденных пороков сердца, немногочисленность исследований с небольшими выборками пациентов при

изучении этого вопроса, недостаточная ясность терапевтических стратегий ведения данных больных послужили основанием для написания данной работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с февраля 2017 года по октябрь 2018 года на базе ФГБУ «НМИЦ им ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России было обследовано 150 пациентов с врожденными пороками сердца, которым выполнялась радикальная коррекция в условиях искусственного кровообращения.

Были определены следующие критерии включения: коррекция врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения, возраст от 1 месяца до 1 года.

Критериями исключения являлись: несоответствие возрастному критерию, наличие сопутствующей патологии почек, инотропная или кардиотоническая поддержка на момент оперативного вмешательства.

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Количество пациентов	150
Пол (мужской/женский)	(69/81)
Возраст, мес.	6 (4; 8)
Вес, кг	6,6 ± 1,5
Рост, см	65,3 ± 5,7
Цианотический ВПС	28 (18,7%)
RACHS-1	
1	38 (25,3%)
2	101 (67,3%)
3	11 (7,3%)
ЧВЗ перед вмешательством	15 (10%)
Повторное вмешательство	10 (6,7%)

*Примечание.* RACHS-1 – индивидуальный операционный риск летальности [17], ЧВЗ – чрезвенозное зондирование.

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й процентиль).

Соответственно задачам исследования пациенты были разделены на две группы (с КХ-ОПП и без КХ-ОПП). Диагноз острого повреждения почек устанавливали согласно критериям KDIGO (таблица 2), в зависимости от наличия значимого изменения уровня креатинина, который определялся до оперативного вмешательства и в течение четырех суток после оперативного вмешательства.

Таблица 2. Шкала KDIGO

Степень повышения концентрации креатинина		Темп диуреза
1	Повышение сывороточного креатинина в 1,5–1,9 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение 6 часов
2	Повышение сывороточного креатинина в 2–2,9 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение 12 часов
3	Повышение сывороточного креатинина 3 раза и более от исходного уровня или сывороточный креатинин $\geq 221$ мкмоль/л либо начало почечной заместительной терапии	<0,3 мл/кг/час в течение 12 часов или анурия больше 12 часов

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	КХ-ОПП (n=52)	Без КХ-ОПП (n=98)	p
Мужской пол	20 (38,5%)	49 (50%)	0,170
Возраст, мес.	5 (3; 8,5)	6 (5; 8)	0,059
Вес, кг	6,1 ± 1,6	6,8 ± 1,5	0,019
Рост, см	63,6 ± 6,2	66,2 ± 5,2	0,009
Цианотический ВПС	12 (23,1%)	16 (16,3%)	0,310
RACHS-1			0,046
1	9 (17,3%)	29 (29,6%)	
2	36 (69,2%)	65 (66,3%)	
3	7 (13,5%)	4 (4,1%)	
ИК, мин.	53,5 (36; 66,5)	41 (31; 60)	0,026
Окклюзия Ао	45 (86,7%)	68 (69,4%)	0,020
Окклюзия Ао, мин	23,5 (13; 35,5)	16,5 (0; 30)	0,033
ЧВЗ перед вмешательством	7 (13,5%)	8 (8,2%)	0,300
Повторное вмешательство	4 (7,7%)	6 (6,1%)	0,700

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й процентиль).

Полученные группы были несопоставимы по исходным показателям: вес, рост и индивидуальный операционный риск летальности (RACHS-1), время искусственного кровообращения, количество вмешательств с окклюзией аорты и

ее продолжительностью. Учитывая это была выполнена псевдорандомизация методом поиска ближайшего соседа 1:1 (англ. propensity score matching, nearest neighbor matching). В качестве ковариат, которые бы могли повлиять на развитие острого повреждения почек, выбрали следующие: возраст, вес, индивидуальный операционный риск летальности (RACHS-1), проведение катетеризации в рентген-операционной перед и после оперативного лечения, длительность времени искусственного кровообращения, окклюзии аорты, цианотический тип ВПС и повторное оперативное вмешательство. После компенсации неравномерного распределения кофандеров были получены сопоставимые по количеству группы пациентов (n=52 для 1-й и 2-й групп). Диаграмма распределения пациентов представлена на рисунке 1.

### Диаграмма распределения



Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	КХ-ОПП (n=52)	Без КХ-ОПП (n=52)	p
Мужской пол	20 (38,5 %)	32 (61,5%)	0,019
Возраст, мес.	5 (3; 8,5)	5 (3; 6,5)	0,91
Вес, кг	6,1 ± 1,6	6 ± 1,4	0,34
Рост, см	63,6 ± 6,2	64,5 ± 5,2	0,44
Цианотический ВПС	12 (23,1%)	13 (25%)	0,8
RACHS-1			0,2
1	9 (17,3%)	10 (19,2%)	
2	36 (69,2%)	40 (76,9%)	
3	7 (13,5%)	2 (3,8%)	
ЧВЗ перед вмешательством	7 (13,5%)	8 (15,4%)	0,78
Синдром Дауна	0 (0%)	1 (1,9%)	0,3
Повторное вмешательство	4 (7,7%)	2 (3,8%)	0,4

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й процентиль).

После проведения псевдорандомизации группы стали сопоставимы по исходным показателям. Данные сопоставленной и не сопоставленной когорты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Базовые, демографические, предоперационные и интраоперационные характеристики пациентов

Группа	Не сопоставленная когорта			Сопоставленная когорта		
	Без КХ-ОПП n=98 (100%)	КХ-ОПП n=52 (100%)	АСР	Без КХ-ОПП n=52 (100%)	КХ-ОПП n=52 (100%)	АСР
Возраст, мес.	6 [5 – 8]	5 [3 – 8,5]	0,28	5 [3 – 6,5]	5 [3 – 8,5]	0,03
RACHS-1 1	29 (29,6)	9 (17,3)	0,32	10 (19,2)	9 (17,3)	0,11
RACHS-1 2	65 (66,3)	36 (69,2)	0,06	40 (76,9)	36 (69,2)	0,04
RACHS-1 3	4 (4,1)	7 (13,5)	0,27	2 (3,8)	7 (13,5)	0,16
Искусственное кровообращение (мин)	41 [31 – 60]	53,5 [36 – 66,5]	0,32	47 [32 – 70]	53,5 [36 – 66,5]	0,03
Окклюзия аорты (мин)	16,5 [0 – 30]	23,5 [13 – 35,5]	0,35	23 [9 – 39]	23,5 [13 – 35,5]	0,05
Цианоз	16 (16,3)	12 (23,1)	0,18	13 (25)	12 (23,1)	0,09
Повторное вмешательство	6 (6,1)	4 (7,7)	0,05	2 (3,8)	4 (7,7)	0,07
ЧВЗ	8 (8,2)	7 (13,5)	0,15	8 (15,4)	7 (13,5)	0,05

*Примечание.* RACHS-1 – индивидуальный операционный риск летальности [17], ЧВЗ – чрезвенозное зондирование, ИК – искусственное кровообращение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

АСР – абсолютная стандартизированная разность.

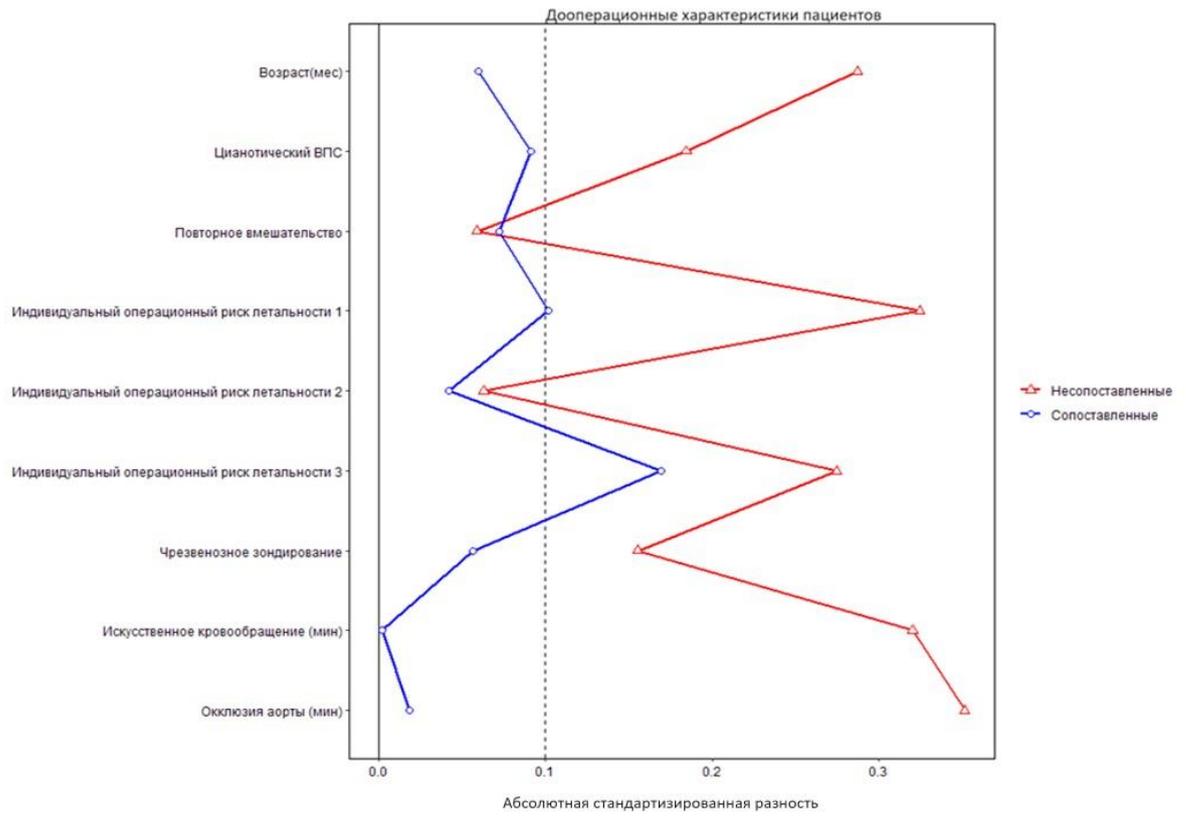


Рисунок 2. Абсолютная стандартизированная разность до и после сопоставления в двух группах

## 2.2. МЕТОДИКА АНЕСТЕЗИИ И ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В ходе всех оперативных вмешательств использовалось стандартное анестезиологическое обеспечение. Предикация не применялась, либо проводилась в присутствии анестезиолога. В качестве препарата использовался мидазолам (0,1 – 0,2 мг/кг). Индукция в анестезию проводилась севофлюраном в дозе 6–8 об%. После установки венозного доступа вводился фентанил и пипекурония бромид (0,1 мг/кг), выполнялась интубация трахеи, перевод больного на ИВЛ с  $FiO_2$  0,5 в режиме нормовентиляции ( $pCO_2$  в артериальной крови 35–40 мм рт.ст.). В желудок вводился зонд для аспирации желудочного содержимого; термометрия проводилась путем измерения температуры в прямой кишке. Затем устанавливался центральный венозный катетер; катетер для инвазивного мониторинга артериального давления – в лучевую или бедренную артерию. Для оценки темпа диуреза проводилась катетеризация мочевого пузыря.

Части пациентам перед оперативным вмешательством (n=15) выполнялось чрезвенное диагностическое исследование с контрастированием в условиях рентгеноперационной на искусственной вентиляции легких.

Поддержание общей анестезии достигалось введением фентанила 5 мкг/кг/ч и подачей галогеносодержащего анестетика севофлюрана в дыхательный контур в дозе 1–2 об%. Во время искусственного кровообращения анестезия поддерживалась введением фентанила 2-3 мкг/кг/час, пропофола 2 мг/кг/час и подачей севофлюрана 2 об% в контур аппарата искусственного кровообращения. Тотальная мышечная релаксация обеспечивалась путем введения пипекурония бромида в дозе 0,01–0,025 мг/кг/ч.

В зависимости от типа врожденного порока сердца пациентам выполнялась либо срединная стернотомия, либо боковая торакотомия. Искусственное кровообращение по стандартной методике с канюляцией полых вен и аорты и

выполнялось на аппаратах «Stockert S5». Для проведения ИК использовались одноразовые системы с оксигенаторами капиллярного типа («Dideco»). Объем первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения был стандартным для всех пациентов и включал эритроцитарную взвесь и 20% раствор альбумина. В качестве ингибитора фибринолиза использовалась аминокaproновая кислота в дозе 100 мг/кг. Перед выполнением канюляции магистральных сосудов внутривенно вводился гепарин в дозе 3 мг/кг, искусственное кровообращение начинали при достижении активированного времени свертывания не менее 500 секунд. При возникновении необходимости в повторном введении гепарина ориентировались на активированное время свертывания.

В случаях операций с окклюзией аорты, с целью кардиopleгии и защиты миокарда использовался раствор Кустодиол ("Dr. Franz Kohler Chemie GmbH", Германия) в дозе 40 мл/кг. При обеспечении операций без окклюзии аорты с индуцированной фибрилляцией желудочков использовался фибриллятор сердца Fi20M с подачей переменного тока.

Искусственное кровообращение обеспечивалось непulsирующим кровотоком с объемной скоростью 0,7–1,2 л/мин/м<sup>2</sup> и проводилось в условиях нормотермии. После остановки искусственного кровообращения и обеспечения хирургического гемостаза проводилась нейтрализация гепарина раствором протамина сульфата в соотношении 1:1. По окончании оперативного вмешательства, при наличии адекватного гемостаза и стабильной гемодинамики пациенты транспортировались в отделение реанимации и интенсивной терапии. Респираторная поддержка осуществлялась аппаратами: Draeger Evita XL и Evita – 4. Мониторинг жизненно важных показателей обеспечивался с помощью систем слежения Philips IntelliVue MP60/MP70.

## **2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.3.1. Клинические исследования**

В ходе проведения анестезии у всех пациентов определялись показатели гемодинамики (АД, ЦВД, ЧСС), оксигенации и кислотно-основного равновесия ( $\text{SatO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH, BE), длительность времени искусственного кровообращения, окклюзии аорты, ректальная температура, объем выделенной мочи и баланс жидкости за время искусственного кровообращения. У пациентов, которым после ИК проводилась модифицированная ультрафильтрация, учитывался объем диализата.

В палате реанимации и интенсивной терапии определялись необходимость и продолжительность в инотропной поддержке (рассчитывался вазоактивный инотропный индекс), длительность послеоперационной респираторной поддержки, необходимость в проведении почечной заместительной терапии, баланс жидкости через 6 часов после ИК и на 1-е сутки после оперативного вмешательства. Продолжительность ИВЛ определялась как промежуток времени с момента выезда из операционной до того, как пациент будет экстубирован. Так же определялось время пребывания пациента в палате реанимации и интенсивной терапии.

### **2.3.2. Биохимические исследования**

Образцы мочи собирали через 6 часов после окончания искусственного кровообращения в пластиковые контейнеры, немедленно замораживали и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Уровень TIMP-2 мочи определяли на тест-системе Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit (RnDSystems, США) на приборе Multiscan FC (Thermo Scientific, США).

Забор крови у пациентов для определения уровня креатинина проводился до оперативного вмешательства и в течение 4 дней после коррекции врожденного порока сердца. Количественное определение уровня креатинина в сыворотке крови

выполняли кинетическим колориметрическим методом (методом Яффе) на анализаторе Beckman Coulter серии AU (Beckman Coulter, США).

Скорость клубочковой фильтрации определяли по модифицированной формуле Шварца (Schwartz GJ, Feld LG, et. al., 1984).

### **2.3.3. Инструментальные исследования**

Индекс резистентности почечных сосудов измеряли методом пульсового доплера в трех точках и рассчитывали среднее значение. Скорость кровотока в аорте определялась в восходящей ее части, скорость в нижней полой вене – сразу после ее отхождения от правого предсердия. Также были оценены стандартные эхокардиографические показатели (ФВ ЛЖ, TAPSE, ФИП ПЖ). Все измерения проводили трижды – до оперативного вмешательства, через 6 часов после окончания искусственного кровообращения и на 1 сутки после операции. Исследования проводили аппаратом Philips CX50 (Philips Ultrasound, Inc., 22100 Bothell Everett Highway, Bothwell, WA, USA).

### **2.3.4. Методы статистического анализа**

В качестве гипотезы исследования было принято, что индекс резистентности почечных сосудов может выступать в роли предиктора острого повреждения почек у детей от 1 месяца до 1 года с врожденными пороками сердца, оперированными в условиях искусственного кровообращения.

В качестве первичной конечной точки исследования было развитие острого повреждения почек. Вторичными точками исследования стали индекс резистентности почечных сосудов на этапах оперативного вмешательства, маркер почечного повреждения ТИМР-2 мочи, клинические характеристики (длительность ИВЛ, вазоактивный инотропный индекс, время пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии, потребность в проведении заместительной почечной терапии и др.) и эхокардиографические показатели (фракция выброса ЛЖ, ПЖ, скорости кровотока в восходящей аорте, нижней полой вене и др.).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы R Фонд статистических вычислений, Вена, Австрия, URL <https://www.R-project.org> и SPSS Statistics 26 (IBM, Армонк, США). Проверку гипотезы о нормальности распределения признаков выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении близком к нормальному, переменные представляли в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение. При распределении отличного от нормального, данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнения двух независимых выборок проводилось с применением теста Стьюдента (в случае нормального распределения данных) или Манна-Уитни (в остальных случаях), при множественных двух групп уровень значимости корректировался по методу Брнфэррони. При сравнении данных более двух групп использовался тест Крускала-Уоллиса для непрерывных переменных. Качественные признаки представлены в виде пропорций, их сравнения проводили с помощью  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией непрерывности Йейтса или точного критерия Фишера. Для выявления возможных факторов риска КХ-ОПП использовали методы регрессионного анализа. Статистически значимыми различиями при проверке гипотез считались уровни  $p < 0,05$ .

Для обеспечения максимальной сопоставимости двух групп и минимизации систематических ошибок выполнили псевдорандомизацию. Вероятность лечения (propensity score) оценивали с помощью логистической регрессии с объясняющими переменными: возраст, индивидуальный операционный риск летальности, катетеризация в рентген-операционной перед вмешательством, либо после него, длительность искусственного кровообращения и окклюзии аорты, цианотический ВПС и повторное вмешательство. Произвели сопоставление 1:1 методом ближайшего соседа («nearest neighbor») без возвращения с ограничением внутрипарного расстояния (caliper) 0,1.

### ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ С КХ-ОПП И БЕЗ КХ- ОПП ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

#### 3.1. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ОПП У ДЕТЕЙ 1-ГОДА ЖИЗНИ С ВПС, ОПЕРИРОВАННЫМИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ШКАЛЕ KDIGO

Для диагностики острого повреждения почек использовалась шкала KDIGO, окончательную модификацию, которая получила в 2012 году (Kellum J. A., 2012). В нашем исследовании у 52 пациентов в послеоперационном периоде было диагностировано острое повреждение почек. Распределение тяжести ОПП в течение 4-х послеоперационных суток представлено в таблице 6.

Таблица 6. Распределение тяжести ОПП в послеоперационном периоде

	Сутки после операции			
	1	2	3	4
KDIGO 0	82 (78,8%)	63 (60,6%)	56 (53,8%)	52 (50%)
KDIGO 1	18 (17,3%)	32 (30,7%)	35 (33,7%)	35 (33,7%)
KDIGO 2	4 (3,9%)	9 (8,7%)	12 (11,5%)	15 (14,4%)
KDIGO 3	0	0	1 (1%)	2 (1,9%)

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%).

Как видно из таблицы 6, количество пациентов с ОПП прогрессивно увеличивалась к 4 суткам послеоперационного периода и при анализе полученных данных, отмечена статистически значимая взаимосвязь между количеством

пациентов с ОПП и днем послеоперационного периода (ОПП1 и ОПП2, ОПП1 и ОПП3, ОПП1 и ОПП4) (рисунок 3).

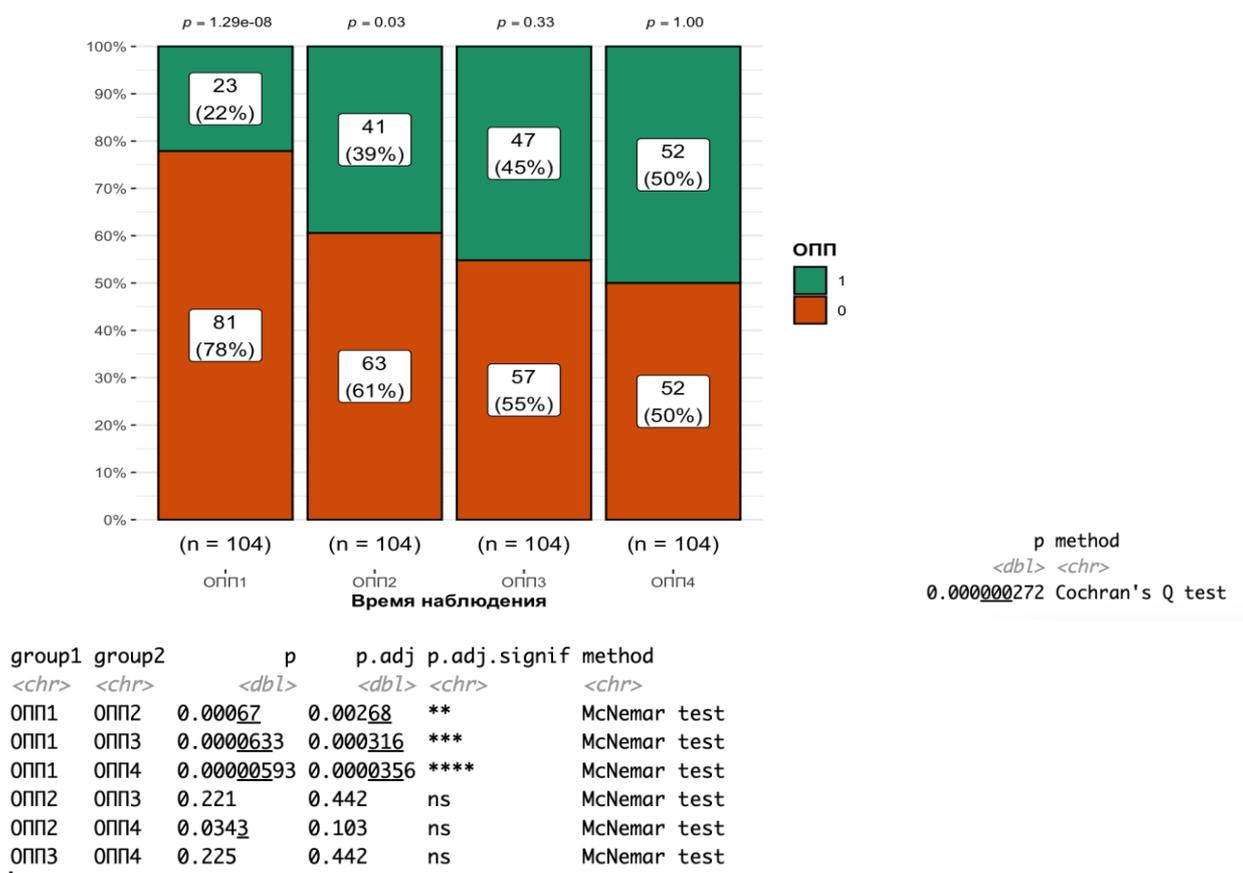


Рисунок 3. Наличие ОПП в послеоперационном периоде

### 3.2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ЭТАПАХ ОПЕРАЦИОННОГО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Ультразвуковые показатели пациентов двух групп представлены в таблице 7.

Таблица 7. Периоперационные ультразвуковые показатели в двух группах. Данные представлены как медиана (25, 75 процентиль), среднее (стандартное отклонение)

Параметр	КХ-ОПП (n=52)	Без КХ-ОПП (n=52)	p
ФВ ЛЖ, Teicholz, %			
исходно	76 (69; 80,5)	77 (71; 82)	0,28
6 часов после ИК	74,5 (64,5; 78)	70 (64; 76)	0,29
1 сутки п/о	69 (56,5; 77)	68,5 (57; 74)	0,56
ФВ ЛЖ, Simpson, %			
исходно	73,5 (67,5; 77,5)	75 (69,5; 78)	0,41
6 часов после ИК	72 (60,5; 77)	70 (65; 76)	0,95
1 сутки п/о	67 (56; 72,5)	66,5 (55,5; 72)	0,71
КДО ЛЖ, Teicholz, %			
исходно	11 (7,5; 21,5)	13 (9; 20)	0,58
6 часов после ИК	9 (6; 14)	9 (8; 13,5)	0,69
1 сутки п/о	9 (6; 14,5)	10,5 (8; 14)	0,41
КДО ЛЖ, Simpson, %			
исходно	8,5 (5; 13)	9 (6; 12,5)	0,48
6 часов после ИК	6,5 (4; 9)	6,5 (4; 9)	0,9
1 сутки п/о	7 (4,5; 9,5)	6 (4; 8)	0,23
TAPSE, мм			
исходно	1,2 (1; 1,5)	1,2 (1; 1,4)	0,76
6 часов после ИК	0,53 (0,43; 0,73)	0,56 (0,41; 0,77)	0,92
1 сутки п/о	0,48 (0,43; 0,59)	0,51 (0,41; 0,64)	0,73
ФИП ПЖ, %			
Исходно	48,6 ± 7,7	48,8 ± 7,7	0,89
6 часов после ИК	47,5 (41; 56)	48 (41,7; 53)	0,53
1 сутки п/о	48,5 ± 8	46,4 ± 9,9	0,24
Ао, м/с			
исходно	1,1 (1; 1,3)	1,2 (1; 1,4)	0,24

6 часов после ИК	1,3 ± 0,32	1,3 ± 0,35	0,88
1 сутки п/о	1,22 ± 0,31	1,27 ± 0,31	0,9
НПВ, см/с			
исходно	29,1 (23,2; 42,3)	28,4 (23,9; 43,4)	0,74
6 часов после ИК	25 (20,7; 32,4)	31,4 (23,3; 38,7)	0,008
1 сутки п/о	27,5 (21,2; 35,1)	26,6 (20,3; 36,9)	0,93
ИР			
исходно	0,71 (0,66; 0,74)	0,69 (0,63; 0,72)	0,16
6 часов после ИК	0,67 ± 0,05	0,65 ± 0,06	0,33
1 сутки п/о	0,67 ± 0,06	0,67 ± 0,06	0,82

Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й процентиль).

ФВ – фракция выброса, КДО – конечно диастолический объем, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ФИП – фракция изменения площади, Ao – скорость кровотока в восходящей аорте, НПВ – скорость кровотока в нижней полой вене, ИР – индекс резистентности.

После завершения оперативного вмешательства в обеих группах отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка, систолической скорости экскурсии кольца трикуспидального клапана без достоверной разницы между группами. Индекс резистентности в настоящем исследовании не отличался в группах с КХ-ОПП и без КХ-ОПП на всех этапах исследования.

У пациентов группы КХ-ОПП через 6 часов после радикальной коррекции ВПС отмечалась значительно меньшая скорость кровотока в НПВ по сравнению с группой без КХ-ОПП ( $p=0,008$ ).

При попарном сравнении индекса резистентности на этапах операции достоверных различий в двух группах с КХ-ОПП и без выявлено не было ( $p = 0,56$ ) (рисунок 4).

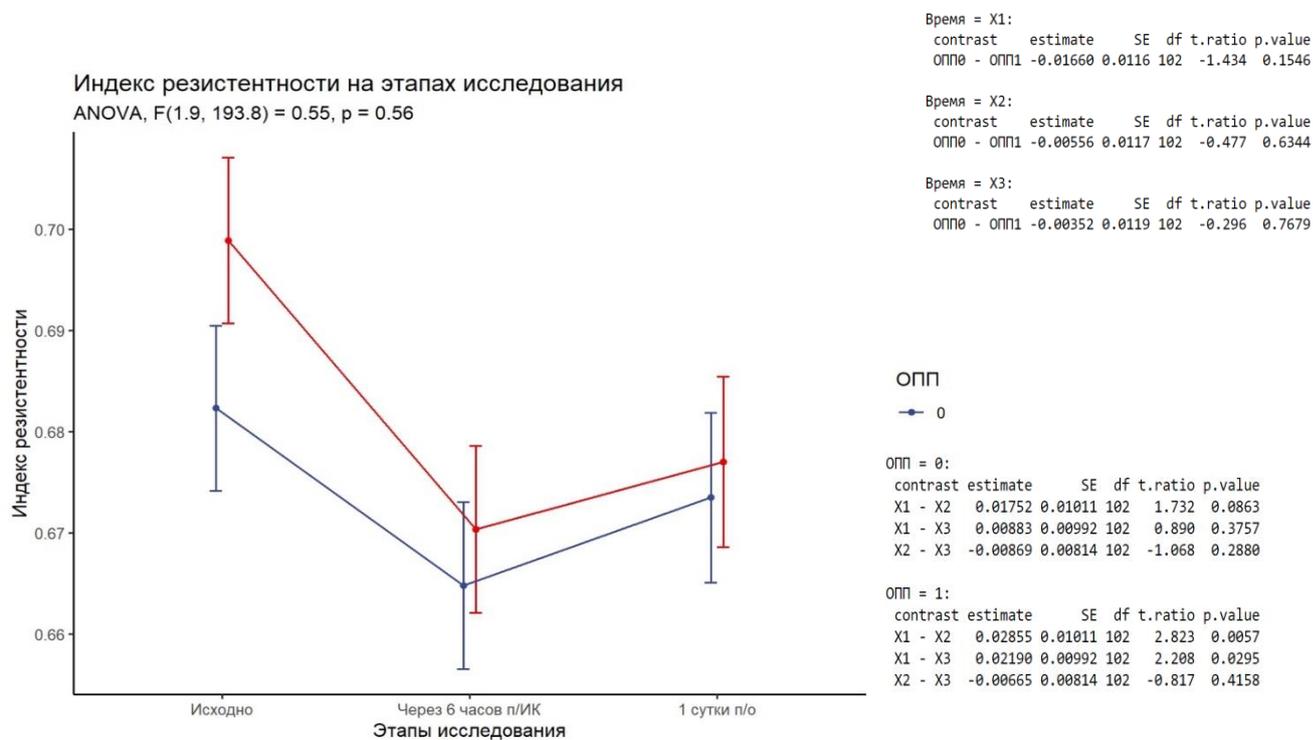


Рисунок 4. Индекс резистентности на этапах оперативного вмешательства  
0 – без КХ-ОПП, 1 – КХ-ОПП; X1 - исходные значения, X2 – через 6 часов после ИК, X3 – 1 сутки п/о

В группе КХ-ОПП выявлены достоверные различия между исходным уровнем индекса резистентности и его значением через 6 часов п/о, а также между исходным значением и его уровнем на 1 сутки п/о.

### 3.3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДВУХ ГРУППАХ

Периоперационные уровни креатинина и ингибитора металлопротеиназы-2 в двух группах представлены в таблице 8.

Таблица 8. Периоперационная концентрация креатинина и TIMP-2 в двух группах. Данные представлены как медиана (25, 75 перцентиль), среднее (стандартное отклонение)

Параметр	КХ-ОПП (n=52)	Без КХ-ОПП (n=52)	p
Креатинин			
исходно	36,6 ± 6	40,6 ± 7,6	0,002
1 сутки п/о	52,4 ± 11,6	46,3 ± 9,6	0,063
2 сутки п/о	58,5 ± 12,7	50,1 ± 9	0,002
3 сутки п/о	62,7 ± 15,8	49,5 ± 9,2	<0,001
4 сутки п/о	68,1 ± 14,5	47 ± 10	<0,001
TIMP-2, 6 часов п/о, нг/мл	2,6 (1; 4,8)	2,9 (1,1; 5,3)	0,53

TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы 2 мочи.

При сравнении исходного уровня креатинина на этапах исследования отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) различие показателей с каждым последующим этапом в обеих группах. В группе без КХ-ОПП уровень креатинина достоверно не различался на этапах 1 и 3 сутки, 1 и 4 сутки, 2 и 3 сутки, 3 и 4 сутки п/о. При попарном сравнении среднего значения уровня креатинина отмечается достоверная разница между группами с КХ-ОПП и без КХ-ОПП ( $p < 0,05$ ) на всех этапах исследования, кроме 1 суток п/о ( $p = 0,635$ ) (рисунок 5).

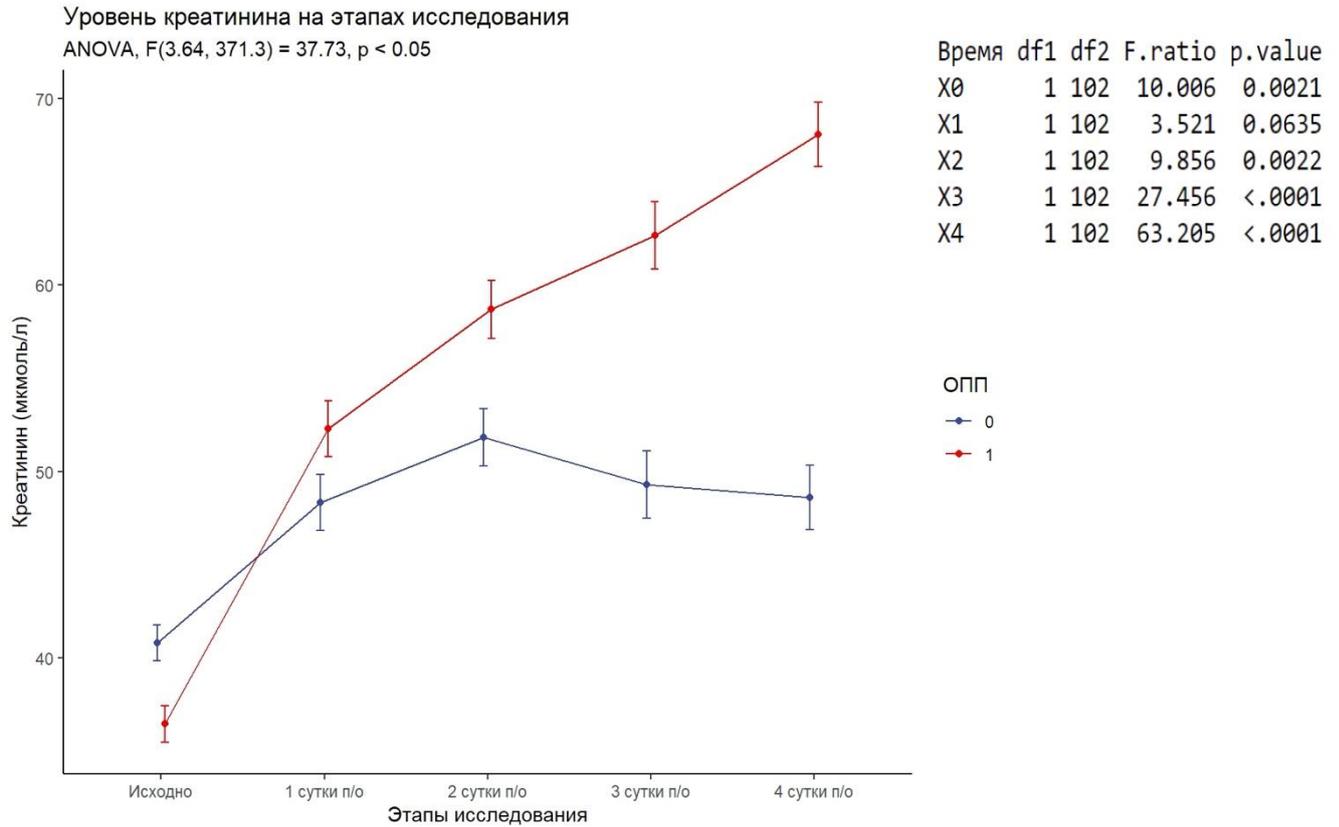


Рисунок 5. Уровень креатинина на этапах оперативного вмешательства  
0 – без КХ-ОПП, 1 – КХ-ОПП

```

ОПП = 0:
contrast estimate SE df t.ratio p.value
X0 - X1 -7.510 1.40 102 -5.383 <.0001
X0 - X2 -11.029 1.44 102 -7.650 <.0001
X0 - X3 -8.490 1.66 102 -5.125 <.0001
X0 - X4 -7.798 1.40 102 -5.588 <.0001
X1 - X2 -3.519 1.25 102 -2.805 0.0060
X1 - X3 -0.981 1.63 102 -0.600 0.5496
X1 - X4 -0.288 1.68 102 -0.172 0.8637
X2 - X3 2.538 1.29 102 1.966 0.0520
X2 - X4 3.231 1.51 102 2.146 0.0343
X3 - X4 0.692 1.48 102 0.469 0.6400

ОПП = 1:
contrast estimate SE df t.ratio p.value
X0 - X1 -15.846 1.40 102 -11.359 <.0001
X0 - X2 -22.231 1.44 102 -15.419 <.0001
X0 - X3 -26.212 1.66 102 -15.823 <.0001
X0 - X4 -31.615 1.40 102 -22.657 <.0001
X1 - X2 -6.385 1.25 102 -5.089 <.0001
X1 - X3 -10.365 1.63 102 -6.345 <.0001
X1 - X4 -15.769 1.68 102 -9.409 <.0001
X2 - X3 -3.981 1.29 102 -3.083 0.0026
X2 - X4 -9.385 1.51 102 -6.233 <.0001
X3 - X4 -5.404 1.48 102 -3.661 0.0004
  
```

X0 – исходно

X1 – 1 сутки п/о

X2 – 2 сутки п/о

X3 – 3 сутки п/о

X4 – 4 сутки п/о

При сравнении уровня ингибитора металлопротеиназы 2 мочи в группах КХ-ОПП и без КХ-ОПП достоверной разницы выявлено не было ( $p = 0,54$ ), рисунок 6.

ТИМР-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, 0 – без КХ-ОПП, 1 – 1 стадия,

Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 мочи в группах с КХ-ОПП и без КХ-ОПП

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(3) = 2.18, p = 0.54, \hat{\epsilon}_{\text{ordinal}}^2 = 0.02, CI_{95\%} [0.02, 1.00], n_{\text{obs}} = 104$

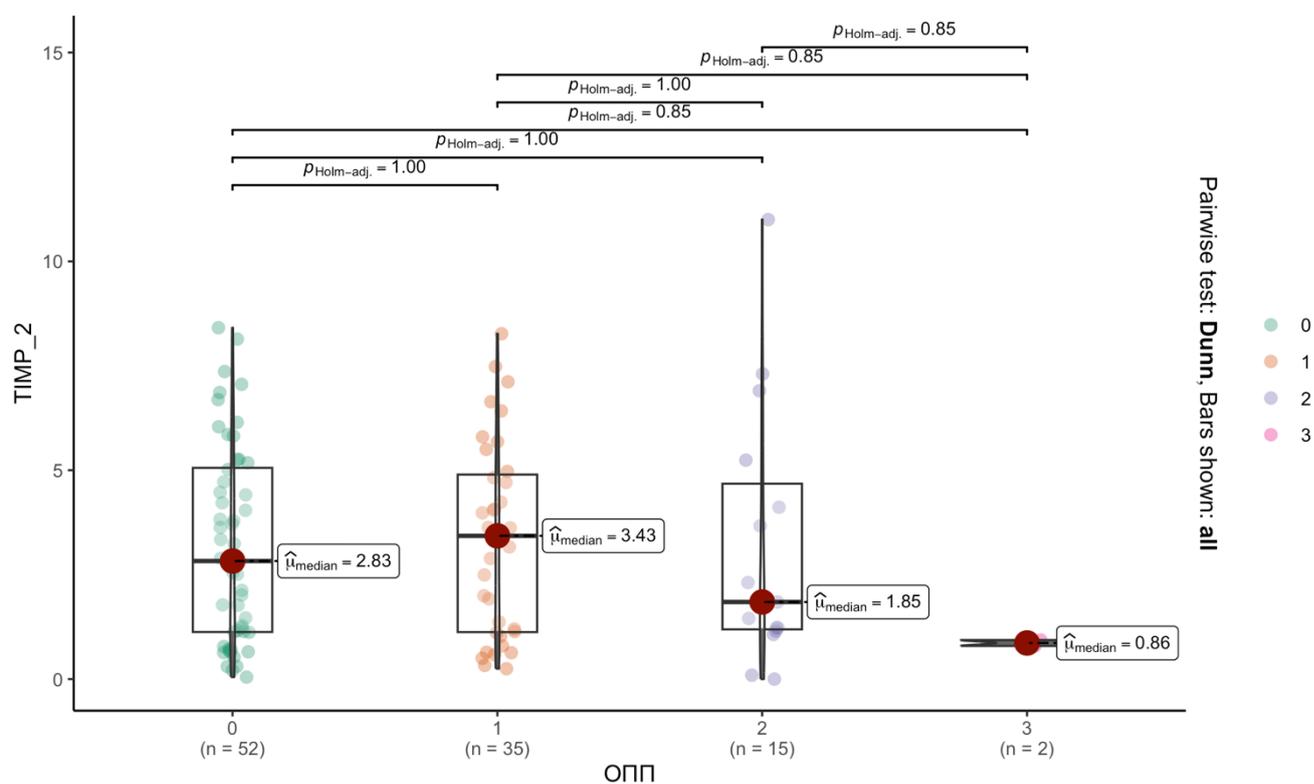


Рис. 6 Уровни ТИМР-2 в группе без КХ-ОПП и внутри группы КХ-ОПП 2 – 2 стадия, 3 – 3 стадия.

Данные представлены как медиана (межквартильный интервал).

### 3.4. ПРЕДИКТОРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

С целью выявления факторов, влияющих на развитие острого повреждения почек, был выполнен логистический регрессионный анализ с последующим включением статистически значимых факторов в многофакторную модель. Результаты однофакторного анализа представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Результаты однофакторного анализа демографических и исходных клинических характеристик в отношении развития ОПП

	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Возраст (+ 1 месяц)	1,026 (0,89–1,18)	0,71
Вес (+1 кг)	0,88 (0,68–1,14)	0,34
Рост (+1 см)	0,97 (0,9–1,04)	0,44
Мужской пол	0,39 (0,17 – 0,85)	0,02
Наличие цианотического ВПС	0,9 (0,36 – 2,2)	0,8
Повторное оперативное вмешательство	2 (0,38–15)	0,4
ЧВЗ перед вмешательством	0,85 (0,27 – 2,58)	0,78
RACHS-1		
1	0,9 (0,35 – 2,2)	0,81
2	1 (0,36–2,7)	0,99
3	3,8 (0,71–30,9)	0,142
ФВ ЛЖ, Teicholz, % (+1%)	0,96 (0,92–1,015)	0,184
ФВ ЛЖ, Simpson, % (+1%)	0,97 (0,92 – 1,02)	0,37
КДО ЛЖ, Teicholz (+1 мл)	1,007 (1,96 – 1,05)	0,73
КДО ЛЖ, Simpson (+1 мл)	0,98 (0,91 – 1,06)	0,66
TAPSE (+ 1)	1,4 (0,36 – 6,1)	0,58
ФИП (+ 1 %)	0,99 (0,94 – 1,04)	0,88
Ао, м/с (+ 1 м/с)	0,6 (0,17–2)	0,43
НПВ (+ 1 см/с)	0,99 (0,96–1,021)	0,58
Индекс резистентности (+ 0,1)	48 (0,082 – 38090)	0,239
Индекс резистентности $\geq 0,7$	1,59 (0,73–3,48)	0,24
Креатинин, мкмоль/л (+1)	0,9 (0,83 – 0,96)	0,004

ЧВЗ – чрезвенозное зондирование, RACHS-1 (индивидуальный операционный риск летальности), ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, КДО – конечно-диастолический объем, ФИП – фракция изменения площади, Ao – аорта, НПВ – нижняя полая вена.

Согласно результатам однофакторной логистической регрессии при увеличении возраста на 1 месяц вероятность развития ОПП увеличивается на 2,6%, а увеличение веса на 1 кг снижает вероятность развития ОПП на 13%, оба данных параметра не являются достоверно значимыми ( $p > 0,05$ ). А вот вероятность развития ОПП у лиц мужского пола в нашем исследовании оказалась в 2,56 раза ниже, чем у лиц женского и составляет 38,5% у мужчин против 61,5% у женщин, и эта разница является достоверно значимой ( $p = 0,02$ ). При сравнении пациентов с цианозом и без, повторно оперированных и оперированных в первый раз достоверной разницы выявлено не было. Так же не было обнаружено значимых предикторов среди исходных ультразвуковых показателей.

Среди биохимических показателей отмечено, что увеличение исходного уровня креатинина на 1 мкмоль/л снижает вероятность развития ОПП на 10,6%

Таблица 10. Результаты однофакторного анализа периоперационных характеристик в отношении развития острого повреждения почек

	Отношение шансов (95% ДИ)	p
ФВ ЛЖ, Teicholz, %, 6 часов (+1%)	1,004 (0,97–1,03)	0,8
ФВ ЛЖ, Teicholz, %, 1 сутки (+1%)	1,008 (0,97–1,04)	0,63
ФВ ЛЖ, Simpson, %, 6 часов (+1%)	0,98 (0,95 – 1,02)	0,44
ФВ ЛЖ, Simpson, %, 1 сутки (+1%)	1,003 (0,97–1,03)	0,85
КДО ЛЖ, Teicholz, 6 часов (+1 мл)	1,018 (0,96–1,08)	0,54
КДО ЛЖ, Teicholz, 1 сутки (+1 мл)	1,01 (0,95–1,07)	0,73

КДО ЛЖ, Simpson, 6 часов (+1 мл)	1,008 (0,9 – 1,12)	0,88
КДО ЛЖ, Simpson, 1 сутки (+1 мл)	1,08 (0,96–1,21)	0,17
ТАРСЕ, 6 часов (+ 1)	0,74 (0,13 – 4)	0,7
ТАРСЕ, 1 сутки (+ 1)	0,73 (0,07–6,5)	0,77
ФИП 6 часов (+ 1 %)	1,01 (0,97 – 1,06)	0,5
ФИП 1 сутки (+ 1 %)	1,02 (0,98–1,07)	0,24
Ао, м/с, 6 часов (+ 1 м/с)	0,91 (0,29–2,86)	0,88
Ао, м/с, 1 сутки (+ 1 м/с)	0,6 (0,17–2)	0,42
НПВ, 6 часов (+ 1 см/с)	0,95 (0,91–0,98)	0,015
НПВ, 1 сутки (+ 1 см/с)	0,99 (0,96–1,02)	0,67
Индекс резистентности, 6 часов п/о (+ 0,1)	16,7 (0,03 – 10615)	0,37
Индекс резистентности, 1 сутки п/о (+ 0,1)	1,7 (0,005–662)	0,85
Индекс резистентности $\geq 0,7$ , 6 часов	1,3 (0,57–2,9)	0,52
Индекс резистентности $\geq 0,7$ , 1 сутки	1,08 (0,48–2,42)	0,83
ИК, мин (+ 1 мин)	1,003 (0,98–1,01)	0,7
Окклюзия Ао, мин (+1 мин)	1,004 (0,98–1,02)	0,72
Температура, °С (+1°С)	0,99 (0,84–1,17)	0,97
МУФ, мл (+1 мл)	1 (0,99–1,002)	0,66
Диурез, ИК, мл (+1)	1,001 (0,99–1,005)	0,73
Диурез, мл/кг/час, 6 часов п/о	1,06 (0,94–1,21)	0,31
Диурез, мл/кг/час, 1 сутки п/о	1,16 (0,92–1,49)	0,21
ВИП, 6 часов	1,09 (0,99–1,21)	0,08
ВИП, 1 сутки	1,13 (1,01–1,28)	0,037
ТИМР-2, 6 часов (+1 нг/мл)	0,96 (0,82 – 1,11)	0,59
Креатинин, 1 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,057 (1,017–1,103)	0,007
Креатинин, 2 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,075 (1,034–1,12)	0,001

Креатинин, 3 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,094 (1,052–1,147)	<0,001
Креатинин, 4 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,17 (1,1–1,25)	<0,001

ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, КДО – конечно-диастолический объем, ФИП – фракция изменения площади, Ао – аорта, НПВ – нижняя полая вена, ИК – искусственное кровообращение, МУФ – модифицированная ультрафильтрация, ВИП – вазоактивный инотропный индекс, TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2.

Увеличение скорости кровотока в нижней полой вене снижает вероятность развития ОПП на 4,8%, и, несмотря на такой низкий процент, данное снижение является достоверно значимым ( $p = 0,015$ ). Увеличение вазоактивного инотропного индекса на 1 условную единицу увеличивает вероятность развития КХ-ОПП на 12,9% с достоверным уровнем значимости ( $p = 0,037$ ).

Увеличение уровня креатинина в течение четырех послеоперационных суток достоверно повышает риск развития КХ-ОПП с долей в 5,6%, 7,5%, 9,4% и 16,9% соответственно.

Факторы, достоверно оказывающее влияние на развитие КХ-ОПП были включены в многофакторную регрессионную модель для выявления независимых предикторов, результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Одно- и многофакторный анализы развития КХ-ОПП

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение шансов (95% ДИ)	р	Отношение шансов (95% ДИ)	р
Мужской пол	0,39 (0,17 – 0,85)	0,02	0,24 (0,06– 0,8)	0,026
Креатинин, исходно, мкмоль/л (+1)	0,9 (0,83 – 0,96)	0,004	0,76 (0,65–0,86)	<0,001
Креатинин, 1 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,057 (1,017– 1,103)	0,007	--	--
Креатинин, 2 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,075 (1,034– 1,12)	0,001	--	--
Креатинин, 3 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,094 (1,052– 1,147)	<0,001	1,15 (1,07– 1,26)	0,001
Креатинин, 4 сутки п/о, мкмоль/л (+1)	1,17 (1,1–1,25)	<0,001	--	--
НПВ, 6 часов (+ 1 см/с)	0,95 (0,91–0,98)	0,015	--	--
ВИП, 1 сутки п/о	1,13 (1,01–1,28)	0,037	--	--

НПВ – нижняя полая вена, ВИП – вазоактивный инотропный индекс.

В результате выполненного анализа была выявлена зависимость между половой принадлежностью, исходным уровнем креатинина и его уровнем на 3 сутки после оперативного вмешательства.

## ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ГРУППАХ С КХ-ОПП И БЕЗ КХ-ОПП

Результаты нашего исследования демонстрируют снижение уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов в группе КХ-ОПП на протяжении четырех послеоперационных суток со статистически значимым различием при сравнении с группой без кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек. Так же значимо различался вазоактивный инотропный показатель у пациентов на 1-е послеоперационные сутки, который был больше в группе КХ-ОПП, без статистически значимой разницы через 6 часов послеоперационного периода.

Статистически значимой разницы между группами в длительности нахождения пациентов в послеоперационной палате и времени искусственной вентиляции легких обнаружено не было. Летальных случаев среди пациентов обеих групп не было. Длительность нахождения пациентов в палате реанимации и интенсивной терапии в группе КХ-ОПП составила 2,5 (1; 4) дня и 2 (1; 3) дня в группе без КХ-ОПП.

Периоперационные характеристики больных представлены в таблице 12. Почечная заместительная терапия в объеме перитонеального диализа проводилась одному пациенту (1,9%) из группы КХ-ОПП в течение 1 суток.

Время искусственного кровообращения и температура значимо не различались между группами КХ-ОПП и без КХ-ОПП и составили 53,5 (36; 66,5) минуты, 35,4 (34,5; 36) °С и 47 (32; 70) минуты, 35,6 (34,9; 36,3) °С соответственно.

Количество пациентов, оперированных с окклюзией аорты, статистически значимо не различалось между группами и составило 45 пациентов (86,5%) в группе КХ-ОПП и 41 (78,8%) пациент в группе без КХ-ОПП. Среди пациентов, которым проводилось пережатие аорты во время оперативного вмешательства,

значимого различия во времени не было и составило 23,5 (16,4; 32) минуты в группе КХ-ОПП и 23 (15,4; 27) минуты в группе без КХ-ОПП.

Модифицированная ультрафильтрация проводилась 41 пациенту (78,8%) из группы КХ-ОПП с объемом диализата 400 (270; 500) мл и 38 пациентам (73,1%) из группы без КХ-ОПП с объемом диализата 400 (0; 500) мл.

Количество выделенной мочи и баланс жидкости за время искусственного кровообращения в группах значимо не различались и составили 90 (37,5; 175) мл, 0 (-55; 37,5) мл в группе КХ-ОПП и 60 (37,5; 200) мл, 5 (-37,5; 58,5) в группе без КХ-ОПП.

Диуретическая терапия с использованием инфузии лазикса проводилась в обеих группах. Суммарные дозировки в группах КХ-ОПП и без КХ-ОПП оценивались через 6 часов после окончания искусственного кровообращения и на 1 сутки послеоперационного периода и составили 0 (0; 0,05) мг/кг/час, 0,14 (0; 0,27) мг/кг/час и 0 (0; 0,13) мг/кг/час, 0,12 (0; 0,22) мг/кг/час соответственно.

Количество выделенной мочи через 6 часов после окончания искусственного кровообращения и на 1 сутки послеоперационного периода значимо не различалось в группах и составило 6,9 (5; 7,6) мл/кг/час, 5 (4,1; 6,2) мл/кг/час в группе КХ-ОПП и 6,1 (5; 7) мл/кг/час, 4,9 (4; 5,6) мл/кг/час в группе без КХ-ОПП.

Гидробаланс через 6 часов после окончания искусственного кровообращения и на 1 сутки послеоперационного периода составил -100 (-168; -14) мл, -106 (-198; 19) мл в группе КХ-ОПП и -78 (-148; -24) мл, -146 (-146; 5) мл в группе без КХ-ОПП.

Периоперационные характеристики больных представлены в таблице 12.

Таблица 12. Периоперационные характеристики больных

Параметр	КХ-ОПП (n=52)	без КХ-ОПП (n=52)	p
Длительность нахождения в ПИТ, дней	2,5 (1; 4)	2 (1; 3)	0,07
ИВЛ, часы	21 (7; 40)	19 (8,3; 25)	0,58
Летальность	0 (0%)	0 (0%)	>0,99
ВИП, 6 часов	2,25 (1,5; 3,2)	1,5 (0,5; 2,5)	0,18
ВИП, 1 сутки	1,5 (0,73; 3)	0,25 (0; 2)	0,04
СКФ, 1 сутки (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	46,5 (40,5; 59,5)	54,5 (49,4; 61,5)	0,005
СКФ, 2 сутки (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	43 (39; 49,5)	50 (46; 56)	0,003
СКФ, 3 сутки (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	42 (37,4; 49)	53 (46; 56,5)	0,001
СКФ, 4 сутки (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	35,5 (33; 43,5)	54 (50,4; 56,5)	<0,001
Потребность в ПЗТ (перитонеальный диализ), n (%)	1 (1,9%)	0	0,3
Время ИК, мин	53,5 (36; 66,5)	47 (32; 70)	0,56
Температура во время ИК, °С	35,4 (34,5; 36)	35,6 (34,9; 36,3)	0,25
Время окклюзии аорты, мин	23,5 (16,4; 32)	23 (15,4; 27)	0,68
Окклюзия аорты, n (%)	45 (86,5%)	41 (78,8%)	0,43
МУФ, n (%)	41 (78,8%)	38 (73,1%)	0,64
МУФ, мл	400 (270; 500)	400 (0; 500)	0,6
Диурез, ИК, мл	90 (37,5; 175)	60 (37,5; 200)	0,68
Баланс жидкости, ИК, мл	0 (-55; 37,5)	5 (-37,5; 58,5)	0,35
Диурез, 6 часов п/о, мл/кг/час	6,9 (5; 7,6)	6,1 (5; 7)	0,18
Диурез, 1 сутки п/о, мл/кг/час	5 (4,1; 6,2)	4,9 (4; 5,6)	0,26

Лазикс, 6 часов п/о, мг/кг/час	0 (0; 0,05)	0 (0; 0,13)	0,66
Лазикс, 1 сутки п/о, мг/кг/час	0,14 (0; 0,27)	0,12 (0; 0,22)	0,55
Баланс жидкости, 6 часов п/о, мл	-100 (-168; -14)	-78 (-148; -24)	0,7
Баланс жидкости, 1 сутки п/о, мл	-106 (-198; 19)	-146 (-146; 5)	0,4

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й процентиль). ПИТ – палата интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ВИП – вазоактивный инотропный показатель, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПЗТ – почечная заместительная терапия, ИК – искусственное кровообращение, МУФ – модифицированная ультрафильтрация.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое повреждение почек встречается примерно у каждого четвертого взрослого пациента (Hoste EA et al., 2015), ребенка (Kaddourah A et al., 2017) и новорожденного (Jetton JB et al., 2017), находящихся в критическом состоянии.

Метаанализ 2023 года демонстрирует распространенность острого повреждения почек вплоть до 70% у пациентов детского возраста после коррекции врожденных пороков сердца (Van den Eynde, Jef et al., 2023). Результаты этих многоцентровых исследований демонстрируют зависимость ОПП с неблагоприятными исходами и длительностью пребывания пациентов в палате интенсивной терапии и длительности госпитализации в целом. Глобальный метаанализ (Susantitaphong P et al., 2013) среди пациентов всех возрастов, находящихся в критическом состоянии, демонстрирует ступенчатое увеличение количества летальных исходов одновременно с увеличением степени тяжести ОПП.

Одной из признанных причин острого повреждения почек (ОПП) является острое повреждение почек, связанное с кардиохирургическими вмешательствами (КХ-ОПП). Данные почти трех десятилетий показывают, что ОПП является значительным бременем у детей со сложными врожденными пороками сердца, перенесших коррекцию в условиях искусственного кровообращения (Li S et al., 2011). У пациентов данной группы ОПП встречается чаще, чем у пациентов в общей педиатрической популяции, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии, и так же аналогично связано с более неблагоприятными исходами. Усилия, затраченные в последние десятилетия на снижение степени тяжести ОПП у этих пациентов, не смогли замедлить степень прогрессирования ОПП и его последствий. Среди различных кардиохирургических центров частота развития КХ-ОПП после коррекции врожденных пороков сердца варьирует и составляет от

10–42% у детей первого года жизни (Sethi SK et al., 2015; Meersch M et al., 2014), 52% у пациентов младше 3 месяцев (Blinder JJ et al., 2012), и до 64 % у пациентов младше 1,5 месяцев (Morgan CJ et al., 2013). ОПП в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств несет в себе как краткосрочные, так и долгосрочные осложнения. К первым можно отнести более продолжительную искусственную вентиляцию легких, более длительное пребывание в палате реанимации, более высокую частоту развития синдрома низкого сердечного выброса и более высокую потребность в инотропной и кардиотонической поддержке. Долгосрочные последствия связаны с развитием хронической болезни почек и почечной недостаточности, не зависимо от возраста пациента.

Несмотря на постоянно обновляющиеся критерии оценок ОПП у пациентов детского возраста, на практике существуют ограничения как в диагностике, так и в терапии данного осложнения. Пациенты, с даже небольшим изменением уровня креатинина, требуют более высоких затрат на лечение, что в основном связано с более длительным нахождением пациентов в отделении интенсивной терапии и более частой необходимостью в проведении лабораторных исследований (Dasta JF et al., 2008).

Идентификация пациентов с риском КХ-ОПП не имеет объективной методологии. Многочисленные данные предлагают список предполагаемых факторов риска как для взрослых пациентов, так и для детей, и включают в себя возраст, пол, сложность хирургического вмешательства, время искусственного кровообращения и окклюзии аорты, наличие искусственной вентиляции и инотропной поддержки в предоперационном периоде (Jefferies JL et al., 2016).

Кроме того, в предоперационном периоде, в настоящее время большое внимание уделяется сопутствующим заболеваниям, таким как наличие исходной хронической болезни почек и диабет (включая пациентов детского возраста), которые повышают риск развития ОПП в послеоперационном периоде.

Этиология ОПП после кардиохирургических вмешательств является многофакторной и включает в себя воспалительный ответ на искусственное кровообращение, ишемию почек, окислительный стресс, микроэмболию и реперфузионные повреждения (Wang Y et al., 2017). Искусственное кровообращение, пережатие арты и пульсирующий кровоток - все это ведет к развитию воспалительной реакции, окислительному стрессу которые могут приводить к развитию ОПП (Jian M et al., 2021). Патогенез ОПП включает сложные перекрестные взаимодействия между поврежденными эпителиальными клетками почек, сосудистым эндотелием и воспалительными клетками (Kathleen DL et al., 2009).

Известные факторы риска развития КХ-ОПП можно разделить на внепочечные почечные. Последние включают в себя сниженную скорость почечного кровотока и клубочковую фильтрацию, дисфункцию почечных канальцев и использование нефротоксических препаратов. Внепочечные включают в себя - более молодой возраст (Jang WS et al., 2014), более продолжительное время искусственного кровообращения (DeSena HC et al., 2015), синдром низкого сердечного выброса, пациенты с цианотическим врожденным пороком сердца, более высокий индивидуальный операционный риск летальности (RACHS-1) (Basu RK et al., 2012). Эти данные подтверждаются недавним метаанализом, который демонстрирует, что легочная гипертензия, цианотический ВПС, гемодинамически единственный желудочек, операционный риск летальности более 3, меньший возраст пациента на момент операции, более низкий предоперационный уровень креатинина, более высокая скорость клубочковой фильтрации до операции, более длительное время искусственного кровообращения и пережатия аорты являются определяющими факторами в развитии ОПП у детей (Van den Eynde J et al., 2022). По исходному уровню креатинина эти данные соотносятся с результатами нашего исследования, в результате которого мы так же установили снижение риска

развития ОПП на 10,6% при увеличении исходного уровня креатинина на 1 мкмоль/л.

Среди вышеперечисленных факторов риска развития ОПП более молодой возраст был наиболее сильным предиктором развития КХ-ОПП и более длительного пребывания в палате интенсивной терапии (Morgan CJ et al., 2013). Эти же авторы сообщают о продолжительности времени искусственного кровообращения более 180 минут и времени пережатия аорты при коррекции ВПС как независимых факторах развития ОПП в послеоперационном периоде.

Группа других исследователей, при изучении КХ-ОПП в популяции пациентов при коррекции транспозиции магистральных артерий, среди прогностических факторов подтверждает лишь более ранний возраст как предиктор ОПП, и опровергают данные по времени ИК и пережатия аорты (Basu RK et al., 2013).

Использование заместительной почечной терапии, экстракорпоральной мембранной оксигенации и определение уровня гидратации в послеоперационном периоде так же связывают с развитием КХ-ОПП. Уровень гидробаланса важен и может быть одновременно признаком и предвестником ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (Hoste EA et al., 2014).

Самыми доступными маркерами почечной дисфункции являются либо повышение уровня креатинина сыворотки крови, либо изменения диуреза, как прямые показатели изменения фильтрационной функции, нарушения клиренса лекарственных средств и потери концентрационной способности мочи.

Креатинин сыворотки крови, являющийся традиционным маркером почечной функции, не повышается до потери 50% функции почек. Так же на его уровень влияют многие экстраренальные факторы, такие, например, как гемодилюция во время искусственного кровообращения. В связи с этим, уровень креатинина не

чувствителен к оценке послеоперационного ОПП из-за задержки пика его роста до 1–3 дней после кардиохирургических вмешательств. Однако, несмотря на свои ограничения, является широко используемым маркером повреждения почек из-за своей доступности и низкой стоимости. В нашем исследовании исходный уровень креатинина в группе КХ-ОПП был ниже в сравнении с группой без КХ-ОПП, однако начиная с 1-х суток послеоперационного периода преобладал в группе с острым повреждением почек и продолжал расти вплоть до 4-х суток.

Еще один традиционный показатель почечной функции – объем выделенной мочи, имеет низкую специфичность для верификации острого почечного повреждения, поскольку на него могут оказывать влияние многие факторы, такие как почечное перфузионное давление, нейрогуморальные факторы и другие функциональные изменения (Meersch M et al., 2014). Определение уровня диуреза требует наличия катетера Фолея, и, несмотря на приоритет удаления «ненужных» катетеров с целью предотвращения катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей, четкое измерение уровня выделенной мочи, особенно в первые послеоперационные сутки, имеет важное значение для точной идентификации ОПП (Kellum JA et al., 2015). С другой стороны, являясь недорогим и простым тестом, использоваться в качестве показателя наличия или отсутствия ОПП данный параметр не может, ввиду отсутствия достигнутого консенсуса по его мониторингу и использованию в различных центрах (Schneider A et al., 2017). В нашем исследовании мы не обнаружили достоверного различия в объеме выделенной мочи и уровне гидробаланса на этапах периоперационного периода между группами КХ-ОПП и без КХ-ОПП. Существует мнение о необходимости динамического отслеживания уровня диуреза в течение определенного времени, так как некоторые исследователи предлагают использование таких терминов, как «функциональное» или «связанное с повреждением» ОПП для выделения фенотипов острого повреждения почек (Murray PT et al., 2014).

Биомаркеры острого повреждения почек, определяемые в моче, способны более точно определить дискретную локализацию – клубочковую, канальцевую или мезенхимальную, нежели чем изменения уровня креатинина или темпа диуреза. Хотя небольшое их количество достаточно широко доступно к использованию, поиск новых биомаркеров и внедрение их в клиническую практику будет способствовать более точному пониманию локализации и тяжести ОПП. Наиболее широко публикуемые данные касаются липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекулы повреждения почек – 1 (KIM-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) с белком, связывающим инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7). Пациенты детского возраста после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения послужили идеальной когортой для проверки этих биомаркеров с целью прогнозирования и определения тяжести ОПП. Все они представляют информацию о жизнеспособности канальцев, мезенхимальном или паренхимальном повреждении и остановке молекулярного клеточного цикла на уровне клубочка и в совокупности могут отображать совершенно разные фенотипы ОПП.

Биомаркеры TIMP-2 и IGFBP7 экспрессируются в клетках канальцев и действуют через регуляторные белки p27 и p53, способствуя остановке клеточного цикла (Kashani K et al. 2013). TIMP-2 и IGFBP7 в моче были идентифицированы, а затем заявлены в качестве кандидатов в биомаркеры ОПП в многоцентровых когортных исследованиях среди взрослых пациентов находящихся в критических состояниях в 2013 году (Bihorac A et al. 2014). Немногочисленные исследования среди пациентов детского возраста демонстрируют высокую предиктивную способность в диагностике ОПП при использовании TIMP-2 и IGFBP7, измеренные через 2, 6, 12, 24 часа после кардиохирургических вмешательств.

Исследования TIMP-2 у новорожденных пациентов в качестве предиктора развития ОПП демонстрируют отношения шансов 4,5 (1,09–19,06) при развитии ОПП 1 стадии и 5,042 (1,02–24,75) при развитии ОПП 2–3 стадии по шкале KDIGO (Chen J et al. 2019). Данные исследования (Wim Vandenberghe et al., 2023) подтверждают в качестве предикторов ОПП биомаркеры мочи TIMP-2 и др., с учетом поправки на разбавление мочи в послеоперационном периоде. Результаты этого исследования, а именно уровни TIMP-2 мочи в группах КХ-ОПП и без КХ-ОПП составили 3,6 (2,7 – 5,8) и 4,3 (2,63 – 6,45) нг/мл соответственно, без достоверного различия ( $p = 0,78$ ), что соотносится с данными полученными в нашем исследовании, где уровни TIMP-2 мочи в группах с КХ-ОПП и без составили 2,6 (1 – 4,8) и 2,9 (1,1 – 5,3) нг/мл соответственно ( $p = 0,53$ ).

Результаты нашего исследования демонстрируют отношение шансов 0,96 (0,82–1,11) при использовании TIMP-2 мочи измеренного через 6 часов после искусственного кровообращения.

Во многих центрах при коррекции врожденных пороков сердца используют ультрафильтрацию для удаления жидкости во время или после искусственного кровообращения (Charette, Kevin et al., 2007). Существуют два подхода к проведению ультрафильтрации: стандартная и модифицированная ультрафильтрация. Первая выполняется в момент согревания во время искусственного кровообращения, модифицированная после его окончания. Стратегии относительно режимов и комбинаций процедуры разнятся в каждом центре, и по поводу выбора оптимального варианта имеются разногласия (Bierer J et al., 2019). За последнее десятилетие было проведено три рандомизированных исследования, сравнивающие традиционную и модифицированную ультрафильтрацию (McRobb CM et al., 2017; Milovanovic V et al., 2018; Ziyaeifard M et al., 2016), две из которых (McRobb CM et al., 2017; Milovanovic V et al., 2018) предполагают, что МУФ может быть более эффективной в уменьшении срока

пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии и снижает количество послеоперационных гемотрансфузий. Однако, независимо от режима ультрафильтрации, существует консенсус в том, что как правило, пациентам, которым проводилась ультрафильтрация, требуется меньшее количество гемотрансфузий в послеоперационном периоде, у них отмечается меньшее количество дренажных потерь и они демонстрируют более высокие показатели систолической функции левого желудочка в послеоперационном периоде (Huang H et al., 2003). Хотя ультрафильтрация и обеспечивает гемодинамические преимущества, избыточное удаление жидкости может привести к гиповолемии и снижению почечного кровотока. Балансирование удалением жидкости для снижения преднагрузки и поддержания адекватной постнагрузки, является сложной задачей, поскольку достаточно часто недооцененными показателями являются неизмеренная кровопотеря и ирригация растворов в операционную рану, что препятствует оценке внутрисосудистой жидкости во время оперативного вмешательства (Renner J et al., 2012). В нашем исследовании мы проводили модифицированную ультрафильтрацию 41 пациенту из группы КХ-ОПП и 38 пациентам из группы без КХ-ОПП. Статистически достоверных различий как между количеством пациентов, так и объемом ультрафильтрации не было.

По имеющимся данным индекс резистентности почечных сосудов может иметь прогностическую ценность в выявлении острого повреждения почек у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В одном таком исследовании авторы сообщают о 85% чувствительности и 94% специфичности предиктивной способности ИР у пациентов после перенесенного аортокоронарного шунтирования (Bossard G et al. 2011). В другом исследовании среди пациентов, перенесших ортопедические вмешательства послеоперационный индекс резистентности более 0,705 может предсказать развитие ОПП с чувствительностью 94% и специфичностью 71%. При сравнении индекса резистентности с цистатином

С у пациентов с сепсисом и политравмой, последний уступал ИР в предиктивной способности (Schnell D et al. 2012).

Похожие данные с высокой прогностической значимостью индекса резистентности сообщает группа авторов (Wu HB et al., 2017), обнаружившие, что площадь под кривой ИР составляла 0,918. Достаточно широко с хорошими данными при измерении зарекомендовал себя метод чрезпищеводного исследования индекса резистентности почечных сосудов во время кардиохирургических вмешательств (Regolisti G et al., 2017).

Исследования группы авторов (Kajal K et al., 2022) демонстрируют значительный рост вероятности развития ОПП при уровне индекса резистентности выше 0,7 (пороговое значение 0,68 с чувствительностью 70% и специфичностью 67%). В нашем исследовании при изучении индекса резистентности на этапах оперативного вмешательства в качестве предиктора ОПП статистически значимых результатов получено не было.

Повышение ИР может быть связано с такими гемодинамическими параметрами как систолическое и диастолическое артериальное давление, скорость пульсовой волны, которые являются показателями «жесткости» артерий (Geraci G et al. 2015). Повышение индекса резистентности почечных сосудов у взрослых так же может быть связано с наличием сопутствующей патологии: атеросклероз, сахарный диабет и хроническая болезнь почек (Bruno RM, et al. 2011). На индекс резистентности так же влияет и использование фармакологических агентов, например лечение ингибиторами АПФ у пациентов с артериальной гипертензией связано со снижением ИР (Leoncini G et al., 2002), доза норадреналина коррелировала в исследовании (Rozemeijer S et al., 2019) с более высокими показателями ИР, в то время как адреналин и допамин такого влияния не оказывали (Lerolle N et al., 2006). В целом данные о прогностической ценности ИР при

развитии ОПП, независимо от других факторов риска остаются противоречивыми (Duranteau J et al., 2008).

Данные недавнего исследования среди новорожденных пациентов, которым проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация, демонстрируют сильную корреляцию повышения уровня индекса резистентности более 0,797 с развитием ОПП (Sun KP et al., 2023).

В нашем исследовании статистически значимых различий в индексе резистентности почечных сосудов среди групп пациентов в КХ-ОПП и без КХ-ОПП выявлено не было.

Ранняя диагностика остается важным аспектом для улучшения клинических результатов. После выявления и постановки диагноза КХ -ОПП такие воздействия, как: уменьшение или исключение в использовании нефротоксичных веществ, регуляция уровня электролитов и контроль жидкостного баланса могут быть применены гораздо раньше. Своевременное начало таких мероприятий, как заместительная почечная терапия, так же может быть реализовано после диагностики КХ-ОПП. Использование вышеперечисленных мер, по данным некоторых исследований, имело положительный эффект и снижало количество летальных исходов после кардиохирургических вмешательств (Sanchez-de-Toledo J et al., 2016; Wojan M, et.al., 2012).

Перегрузка жидкостью, независимо от наличия ОПП, связана с более длительным течением послеоперационного периода, временем пребывания в стационаре и более частой летальностью у пациентов детского возраста после кардиохирургических вмешательств (Mah KE et al., 2018). Перегрузка жидкостью у таких пациентов приводит к более тяжелой степени ОПП, что может быть обусловлено множеством причин (Kwiatkowski DM et al., 2017).

В некоторых центрах для коррекции перегрузки жидкостью у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств устанавливают

перитонеальные катетеры, которые используют либо для пассивного дренирования, либо для проведения перитонеального диализа, либо для того и другого (Kwiatkowski DM et al., 2017). Использование после кардиохирургических вмешательств перитонеальных катетеров представляет достаточно низкий риск для пациентов, и демонстрирует свои преимущества, включающие оптимальный контроль жидкости, возможность более быстрого получения отрицательного баланса, снижения внутрибрюшного давления и в некоторой степени снижения провоспалительных маркеров (Sasser WC et al., 2014). В нашем исследовании одному пациенту из группы КХ-ОПП потребовалось проведение заместительной почечной терапии в объеме перитонеального диализа в течение одних суток.

Ретроспективный анализ при использовании профилактического перитонеального диализа у пациентов с высоким риском развития КХ-ОПП после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения продемонстрировал улучшение клинических результатов и достижение более отрицательного водного баланса (Kwiatkowski DM, et al., 2015).

В настоящее время достоверно доказано, что установка перитонеального катетера в когорте пациентов раннего детского возраста, перенесших кардиохирургическое вмешательство, с более высоким хирургическим риском, позволяет обеспечить более высокий уровень удаления жидкости в послеоперационном периоде даже в условиях ограниченного использования диуретиков. Однако установка и использование диализного катетера у всех пациентов, которым проведено кардиохирургическое вмешательство не может быть рекомендовано и требует дальнейшего изучения.

Наше исследование не лишено ряда ограничений. Во-первых, мы использовали биомаркер TIMP-2 мочи без связи его с белком-7, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) ввиду наличия возможности определения только TIMP-2. Во-вторых, учитывая ретроспективный тип

исследования и статистически значимые различия в не сопоставленных когортах пациентов была сделана псевдорандомизация с целью «уравнивания» исходных характеристик пациентов. Кроме того, относительно короткий период наблюдения за пациентами не дает возможности прогнозировать развитие острого повреждения почек в отдаленном послеоперационном периоде.

Таким образом, как показали результаты нашего исследования, индекс резистентности почечных сосудов у детей 1 года жизни на этапах оперативного вмешательства не может быть использован в качестве предиктора развития острого повреждения почек после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

## ВЫВОДЫ

1) Острое повреждение почек у детей 1 года жизни после коррекции врожденных пороков диагностировано у 52 пациентов из 150, что составило 34,7% (в не сопоставленной когорте). Среди КХ-ОПП 1 стадия выявлена у 35 пациентов (67,3%), 2 стадия у 15 пациентов (28,8%) и 3 стадия у 2 пациентов, что составляет 3,8%. В сопоставленной когорте процент ОПП составил 22% на 1 сутки, 39%, на 2 сутки, 45% и 50% на 3 и 4 сутки соответственно.

2) Уровень индекса резистентности почечных сосудов на этапах оперативного вмешательства (исходно, через 6 и 12 часов после окончания искусственного кровообращения) статистически не различался в группах с КХ-ОПП и без КХ-ОПП ( $p=0,56$ ).

3) Уровень тканевого ингибитора металлпротеиназы-2 мочи через 6 часов после окончания искусственного кровообращения не имел статистически значимого различия в группах с КХ-ОПП и без КХ-ОПП ( $p=0,54$ ).

4) Анализ клинического течения послеоперационного периода не выявил достоверных различий в частоте значимых осложнений между двумя группами.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При диагностике острого повреждения почек у детей 1 года жизни оправдано использование шкалы KDIGO.
- 2) С целью диагностики ОПП у детей возраста от 1 месяца до 1 года жизни не следует использовать индекс резистентности сосудов почек на этапах оперативного вмешательства после коррекции ВПС в условиях ИК.
- 3) Для выявления ОПП у детей возраста от 1 месяца до 1 года жизни при коррекции врожденных пороков сердца не следует использовать тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи, измеренный через 6 часов после окончания искусственного кровообращения.
- 4) Использование перитонеального диализа при ОПП после коррекции ВПС способствует дополнительному удалению жидкости и может использоваться в случае снижения темпа диуреза.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Отечественная:

1. Чугунова О.Л., Эмирова Х.М., Макулова А.И. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей // Клиническая и неотложная педиатрия новости, мнения, обучение. 2015. Vol. 2. P. 65–68.
2. Иванов Д.О., Козлова Е.М. Острое повреждение почек у новорожденных: патофизиология, диагностика и тактика ведения // Руководство по перинатологии : В двух томах Под ред. Д.О. Иванова. Информ-Нав. СПб: 2-е изд., испр. и доп., 2019. P. 1510–1520.
3. Чугунова О. Л., Иванов Д. О., Козлова Е. М. и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций) // Неонатология. - 2019. - № 4. - С. 68.
4. Иванов Д.О. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология // Нефрология. 2019. Vol. 23, № 5. P. 9–16.
5. Соколов Д.В., Полушин Ю.С. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т.15, №1. – С. 46-54.
6. Клинические Практические Рекомендации KDIGO по Острому Почечному Повреждению // Нефрология и диализ. 2014. Vol. 16, № 4. P. 1–155.

## Зарубежная:

1. Watkins, Scott C et al. "Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery." *Paediatric anaesthesia* vol. 24,9 (2014): 919-26.
2. Morgan, Catherine J et al. "Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery." *The Journal of pediatrics* vol. 162,1 (2013): 120-7.e1.
3. Piggott, Kurt D et al. "Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease." *World journal for pediatric & congenital heart surgery* vol. 6,3 (2015): 401-6.
4. Cooper, David S et al. "Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI)." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 11,1 (2016): 21-9.
5. Holdsworth, Stephen R, and Poh-Yi Gan. "Cytokines: Names and Numbers You Should Care About." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 10,12 (2015): 2243-54.
6. Schuh, Meredith P et al. "Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 67,1 (2016): 56-61.
7. El-Sadek, Akram E et al. "Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates." *Journal of pediatric urology* vol. 16,2 (2020): 206.e1-206.e8.
8. Hobson, Charles E et al. "Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery." *Circulation* vol. 119,18 (2009): 2444-53.

9. Li, Simon et al. "Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study." *Critical care medicine* vol. 39,6 (2011): 1493-9.
10. Ronco, Claudio et al. "Cardiorenal syndrome." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 52,19 (2008): 1527-39.
11. Fuhrman, Dana Y, and John A Kellum. "Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury." *Current opinion in anaesthesiology* vol. 30,1 (2017): 60-65.
12. Lopes, José António, and Sofia Jorge. "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review." *Clinical kidney journal* vol. 6,1 (2013): 8-14.
13. Englberger, Lars et al. "Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery." *Critical care (London, England)* vol. 15,1 (2011): R16.
14. Khwaja, Arif. "KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury." *Nephron. Clinical practice* vol. 120,4 (2012): c179-84.
15. Kellum, John A et al. "Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 26,9 (2015): 2231-8.
16. Prowle, John Richard et al. "Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass." *Renal failure* vol. 37,3 (2015): 408-16.
17. Coca, Steven G et al. "Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 25,5 (2014): 1063-71.
18. Dupont, Matthias et al. "Impact of systemic venous congestion in heart failure." *Current heart failure reports* vol. 8,4 (2011): 233-41.

19. Devarajan, Prasad. "Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 17,6 (2006): 1503-20.
20. Parekh, Dipen J et al. "Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* vol. 24,3 (2013): 506-17.
21. Ronco, Claudio et al. "Acute kidney injury." *Lancet (London, England)* vol. 394,10212 (2019): 1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
22. Clifford, Kalin M et al. "The Risk and Clinical Implications of Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury: A Review of the Clinical Data for Agents with Signals from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) Database." *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 11,10 1367. 6 Oct. 2022, doi:10.3390/antibiotics11101367
23. Parolari, Alessandro et al. "Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management." *The Annals of thoracic surgery* vol. 93,2 (2012): 584-91.
24. Aydin, Scott I et al. "Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease." *The Annals of thoracic surgery* vol. 94,5 (2012): 1589-95.
25. Raimundo, Mario et al. "Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery." *Shock (Augusta, Ga.)* vol. 44,5 (2015): 431-7.
26. Ronco, Claudio et al. "Subclinical AKI is still AKI." *Critical care (London, England)* vol. 16,3 313. 21 Jun. 2012.
27. McCullough, Peter A et al. "Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference." *Contributions to nephrology* vol. 182 (2013): 13-29.

28. Koyner, Jay L, and Chirag R Parikh. "Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 8,6 (2013): 1034-42.
29. Cirillo, Massimo. "Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria." *Journal of nephrology* vol. 23,2 (2010): 125-32.
30. Inker, Lesley A et al. "Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C." *The New England journal of medicine* vol. 367,1 (2012): 20-9.
31. Schwartz, George J et al. "Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C." *Kidney international* vol. 82,4 (2012): 445-53.
32. Feng, Yunlin et al. "Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis." *Nephrology (Carlton, Vic.)* vol. 19,11 (2014): 679-84.
33. Parikh, Chirag R et al. "Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 22,9 (2011): 1748-57.
34. Zappitelli, Michael et al. "Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery." *JAMA pediatrics* vol. 169,6 (2015): 583-91.
35. Herbert, Carrie et al. "Serum Cystatin C as an Early Marker of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin-positive Acute Kidney Injury Resulting from Cardiopulmonary Bypass in Infants with Congenital Heart Disease." *Congenital heart disease* vol. 10,4 (2015): E180-8.
36. Supavekin, Suroj et al. "Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion." *Kidney international* vol. 63,5 (2003): 1714-24.

37. Mori, Kiyoshi et al. "Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury." *The Journal of clinical investigation* vol. 115,3 (2005): 610-21.
38. Paragas, Neal et al. "The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time." *Nature medicine* vol. 17,2 (2011): 216-22.
39. Bojan, Mirela et al. "Predictive performance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for dialysis requirement and death following cardiac surgery in neonates and infants." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 9,2 (2014): 285-94.
40. Krawczeski, Catherine D et al. "Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 58,22 (2011): 2301-9.
41. Basu, Rajit K et al. "Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 64,25 (2014): 2753-62.
42. Wang, Zhu et al. "EM for regularized zero-inflated regression models with applications to postoperative morbidity after cardiac surgery in children." *Statistics in medicine* vol. 33, 29 (2014): 5192-208.
43. Dong, Liqun et al. "Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 32,12 (2017): 2351-2360.
44. Yoneyama, Fumiya et al. "Novel Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury and Prediction of Clinical Outcomes After Pediatric Cardiac Surgery." *Pediatric cardiology* vol. 41,4 (2020): 695-702.
45. Chawla, Lakhmir S et al. "Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes." *The New England journal of medicine* vol. 371,1 (2014): 58-66.

46. Haase, Michael et al. "Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 54,6 (2009): 1012-24.
47. Soto, Karina et al. "Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 8,12 (2013): 2053-63.
48. Nickolas, Thomas L et al. "Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 59,3 (2012): 246-55.
49. Bellos, Ioannis et al. "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictor of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis." *European journal of pediatrics* vol. 177,10 (2018): 1425-1434.
50. Kari, Jameela Abdulaziz et al. "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C measurements for early diagnosis of acute kidney injury in children admitted to PICU." *World journal of pediatrics : WJP* vol. 14,2 (2018): 134-142.
51. Melnikov, V Y et al. "Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure." *The Journal of clinical investigation* vol. 107,9 (2001): 1145-52.
52. Parikh, C R et al. "Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery." *Kidney international* vol. 70,1 (2006): 199-203.
53. Kamijo-Ikemori, Atsuko et al. "Liver-type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction." *The American journal of pathology* vol. 169,4 (2006): 1107-17.

54. Portilla, D et al. "Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery." *Kidney international* vol. 73,4 (2008): 465-72.
55. Ichimura, T et al. "Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury." *The Journal of biological chemistry* vol. 273,7 (1998): 4135-42.
56. Yang, Li et al. "KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney." *The Journal of clinical investigation* vol. 125,4 (2015): 1620-36.
57. Han, W K et al. "Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury." *Kidney international* vol. 73,7 (2008): 863-9.
58. Wetz, Anna J et al. "Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery?." *Critical care (London, England)* vol. 19,1 3. 6 Jan. 2015.
59. Kashani, Kianoush et al. "Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury." *Critical care (London, England)* vol. 17,1 R25. 6 Feb. 2013
60. Meersch, Melanie et al. "Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery." *PloS one* vol. 9,3 e93460. 27 Mar. 2014
61. Gist, Katja M et al. "Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2\*IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 32,9 (2017): 1611-1619.
62. Tao, Yue et al. "Evaluation of acute kidney injury by urinary tissue inhibitor metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 after pediatric cardiac surgery." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 37,11 (2022): 2743-2753.

63. Hoke, Thomas S et al. "Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 18,1 (2007): 155-64.
64. Liu, Kathleen D 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." *Critical care (London, England)* vol. 13,4 (2009): R104.
65. Greenberg, Jason H et al. "Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 30,9 (2015): 1519-27.
66. Finlay, S et al. "Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units." *Clinical medicine (London, England)* vol. 13,3 (2013): 233-8.
67. Heusch, Gerd et al. "Remote ischemic conditioning." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 65,2 (2015): 177-95.
68. Hausenloy, Derek J et al. "Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery." *The New England journal of medicine* vol. 373,15 (2015): 1408-17.
69. Westaby, Stephen et al. "Maximizing survival potential in very high risk cardiac surgery." *Heart failure clinics* vol. 3,2 (2007): 159-80.
70. Haase-Fielitz, Anja et al. "Perioperative Hemodynamic Instability and Fluid Overload are Associated with Increasing Acute Kidney Injury Severity and Worse Outcome after Cardiac Surgery." *Blood purification* vol. 43,4 (2017): 298-308.
71. Fakhari, Solmaz et al. "Prophylactic furosemide infusion decreasing early major postoperative renal dysfunction in on-pump adult cardiac surgery: a randomized clinical trial." *Research and reports in urology* vol. 9 5-13. 19 Jan. 2017.

72. Lassnigg, Andrea et al. "Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 11,1 (2000): 97-104.
73. Cruces, Pablo et al. "The renal compartment: a hydraulic view." *Intensive care medicine experimental* vol. 2,1 (2014): 26.
74. O'Neill, W Charles. "Renal resistive index: a case of mistaken identity." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 64,5 (2014): 915-7.
75. Darmon, Michael et al. "Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients." *Intensive care medicine* vol. 37,1 (2011): 68-76.
76. Wu, Hai-Bo et al. "Can Renal Resistive Index Predict Acute Kidney Injury After Acute Type A Aortic Dissection Repair?" *The Annals of thoracic surgery* vol. 104,5 (2017): 1583-1589.
77. Schwartz, G J et al. "A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life." *The Journal of pediatrics* vol. 104,6 (1984): 849-54.
78. Kellum, John A et al. "Kidney attack." *JAMA* vol. 307,21 (2012): 2265-6.
79. Sethi, Sidharth Kumar et al. "Acute kidney injury in children after cardiopulmonary bypass: risk factors and outcome." *Indian pediatrics* vol. 52,3 (2015): 223-6.
80. Zarbock, Alexander et al. "Urinary hyaluronic acid as an early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 64,7 (2014): 737-8.
81. Hoste, Eric A J et al. "Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study." *Intensive care medicine* vol. 41,8 (2015): 1411-23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7.

82. Kaddourah, Ahmad et al. "Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults." *The New England journal of medicine* vol. 376,1 (2017): 11-20. doi:10.1056/NEJMoa1611391.
83. Jetton, Jennifer G et al. "Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study." *The Lancet. Child & adolescent health* vol. 1,3 (2017): 184-194. doi:10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
84. Susantitaphong, Paweena et al. "World incidence of AKI: a meta-analysis." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 8,9 (2013): 1482-93. doi:10.2215/CJN.00710113.
85. Li, Simon et al. "Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study." *Critical care medicine* vol. 39,6 (2011): 1493-9. doi:10.1097/CCM.0b013e31821201d3.
86. Blinder, Joshua J et al. "Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* vol. 143,2 (2012): 368-74.
87. Dasta, Joseph F et al. "Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 23,6 (2008): 1970-4. doi:10.1093/ndt/gfm908.
88. Jefferies, John Lynn, and Prasad Devarajan. "Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery." *Progress in pediatric cardiology* vol. 41 (2016): 9-16. doi:10.1016/j.ppedcard.2016.01.011.
89. Morgan, Catherine J et al. "Peri-operative interventions, but not inflammatory mediators, increase risk of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study." *Intensive care medicine* vol. 39,5 (2013): 934-41.

90. Jang, Woo Sung et al. "Incidence, risk factors and clinical outcomes for acute kidney injury after aortic arch repair in paediatric patients." *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* vol. 45,6 (2014): e208-14.
91. DeSena, Holly C et al. "Cardiac intensive care for the neonate and child after cardiac surgery." *Current opinion in cardiology* vol. 30,1 (2015): 81-8.
92. Basu, Rajit K et al. "Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 27,7 (2012): 1067-78.
93. Wang, Ying, and Rinaldo Bellomo. "Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment." *Nature reviews. Nephrology* vol. 13,11 (2017): 697-711. doi:10.1038/nrneph.2017.119.
94. Ma, Jian et al. "Circulating endothelial microparticles: a promising biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." *Annals of translational medicine* vol. 9,9 (2021): 786. doi:10.21037/atm-20-7828.
95. Liu, Kathleen D 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." *Critical care (London, England)* vol. 13,4 (2009): R104. doi:10.1186/cc7940.
96. Van den Eynde, Jef et al. "Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 37,3 (2022): 509-519. doi:10.1007/s00467-021-05297-0.
97. Basu, Rajit K et al. "Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation." *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* vol. 14,5 (2013): e218-24.

98. Hoste, E A et al. "Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model." *British journal of anaesthesia* vol. 113,5 (2014): 740-7. doi:10.1093/bja/aeu300.
99. Kellum, John A et al. "Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 26,9 (2015): 2231-8. doi:10.1681/ASN.2014070724.
100. Murray, Patrick T et al. "Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference." *Kidney international* vol. 85,3 (2014): 513-21. doi:10.1038/ki.2013.374.
101. Kashani, Kianoush, and Vitaly Herasevich. "Sniffing out acute kidney injury in the ICU: do we have the tools?." *Current opinion in critical care* vol. 19,6 (2013): 531-6.
102. Bihorac, Azra. "Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution." *Nephron* vol. 131,2 (2015): 118-22.
103. Charette, Kevin et al. "180 ml and less: cardiopulmonary bypass techniques to minimize hemodilution for neonates and small infants." *Perfusion* vol. 22,5 (2007): 327-31. doi:10.1177/0267659107086263.
104. Bierer, Joel et al. "Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery Review." *World journal for pediatric & congenital heart surgery* vol. 10,6 (2019): 778-788. doi:10.1177/2150135119870176.
105. McRobb, Craig M et al. "Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass." *Perfusion* vol. 32,2 (2017): 97-109. doi:10.1177/0267659116669587.
106. Milovanovic, Vladimir et al. "Reevaluating the Importance of Modified Ultrafiltration in Contemporary Pediatric Cardiac Surgery." *Journal of clinical medicine* vol. 7,12 498. 1 Dec. 2018, doi:10.3390/jcm7120498.

107. Ziyaeifard, Mohsen et al. "The effect of combined conventional and modified ultrafiltration on mechanical ventilation and hemodynamic changes in congenital heart surgery." *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* vol. 21 113. 7 Nov. 2016, doi:10.4103/1735-1995.193504.
108. Huang, Huimin et al. "Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass." *The Annals of thoracic surgery* vol. 76,1 (2003): 136-40. doi:10.1016/s0003-4975(03)00264-9.
109. Renner, J et al. "Prediction of fluid responsiveness in infants and neonates undergoing congenital heart surgery." *British journal of anaesthesia* vol. 108,1 (2012): 108-15. doi:10.1093/bja/aer371.
110. Schnell, David et al. "Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C." *Shock (Augusta, Ga.)* vol. 38,6 (2012): 592-7.
111. Regolisti, Giuseppe et al. "Renal resistive index by transesophageal and transparietal echo-doppler imaging for the prediction of acute kidney injury in patients undergoing major heart surgery." *Journal of nephrology* vol. 30,2 (2017): 243-253.
112. Geraci, Giulio et al. "Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients." *European journal of preventive cardiology* vol. 22,4 (2015): 415-22.
113. Bruno, R M et al. "Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes." *Diabetologia* vol. 54,9 (2011): 2430-9.

114. Leoncini, Giovanna et al. "Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS." *Nephron* vol. 90,2 (2002): 169-73.
115. Rozemeijer, Sander et al. "Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients." *Shock (Augusta, Ga.)* vol. 52,1 (2019): 43-51.
116. Lerolle, Nicolas et al. "Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index." *Intensive care medicine* vol. 32,10 (2006): 1553-9.
117. Duranteau, Jacques et al. "Doppler monitoring of renal hemodynamics: why the best is yet to come." *Intensive care medicine* vol. 34,8 (2008): 1360-1.
118. Sun, Kai-Peng et al. "Elevated Renal-Resistive Index as an Indicator of Acute Kidney Injury Associated With Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation." *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, S1053-0770(23)00944-8. 5 Dec. 2023, doi:10.1053/j.jvca.2023.11.034.
119. Sanchez-de-Toledo, Joan et al. "Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pediatric Heart Surgery Is Associated with Lower Mortality." *Pediatric cardiology* vol. 37,4 (2016): 623-8.
120. Bojan, Mirela et al. "Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality." *Kidney international* vol. 82,4 (2012): 474-81.
121. Mah, Kenneth E et al. "Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery." *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 33,3 (2018): 511-520. doi:10.1007/s00467-017-3818-x.
122. Kwiatkowski, David M, and Catherine D Krawczeski. "Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery." *Pediatric*

- nephrology (Berlin, Germany) vol. 32,9 (2017): 1509-1517. doi:10.1007/s00467-017-3643-2.
123. Kwiatkowski, David M et al. "Peritoneal Dialysis vs Furosemide for Prevention of Fluid Overload in Infants After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial." *JAMA pediatrics* vol. 171,4 (2017): 357-364. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4538.
124. Sasser, William C et al. "Prophylactic peritoneal dialysis following cardiopulmonary bypass in children is associated with decreased inflammation and improved clinical outcomes." *Congenital heart disease* vol. 9,2 (2014): 106-15. doi:10.1111/chd.12072.
125. Kwiatkowski, David M et al. "Improved outcomes with peritoneal dialysis catheter placement after cardiopulmonary bypass in infants." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* vol. 149,1 (2015): 230-6.
126. Pettit KA, Schreiter NA, Lushaj EB, Hermesen JL, Wilhelm M, Mahon ACR, Nelson KL, DeGrave JJ, Marka N, Anagnostopoulos PV. Prophylactic Peritoneal Drainage is Associated with Improved Fluid Output after Congenital Heart Surgery. *Pediatr Cardiol.* 2020 Dec;41(8):1704-1713. doi: 10.1007/s00246-020-02431-x. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734528; PMCID: PMC7391225.
127. Van den Eynde, Jef et al. "Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Systematic Review." *The Journal of pediatrics* vol. 252 (2023): 83-92.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.005.