

Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце: прогнозирование исходов

О.А. Миролюбова¹, М.А. Алексеева², А.С. Яковлева¹, А.Н. Шонбин²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск

² ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

Acute kidney injury after CABG without cardiopulmonary bypass: prediction of outcomes

O.A. Mirolyubova¹, M.A. Alekseeva², A.S. Iakovleva¹, A.N. Shonbin²

¹ Northern State Medical University,

² E.E. Volosevich First Clinical Hospital, Arkhangelsk

Ключевые слова: острое повреждение почек, аортокоронарное шунтирование, молекула почечного повреждения 1 типа

Цель: проанализировать динамику почечной функции в раннем послеоперационном периоде, через 3 месяца и 1 год после АКШ без искусственного кровообращения (ИК) и оценить возможности биомаркеров молекулы почечного повреждения I типа (КИМ-1) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в качестве предикторов ее ухудшения. Исследован 141 пациент после АКШ без ИК. Оценена частота острого повреждения почек (ОПП) и предикторы ее развития. Показано, что исходно повышенная скорость клубочковой фильтрации, женский пол и протеинурия ассоциированы с развитием ОПП у этой категории пациентов. У 30 из них дополнительно оценена методом ИФА динамика КИМ-1 и вчСРБ в сыворотке крови до операции и в раннем послеоперационном периоде, а также отдаленные исходы функции почек. Получены данные, свидетельствующие о том, что оба биомаркера могут быть использованы для определения долгосрочного прогноза.

Aim: to analyze changes in kidney function in early postoperation period, 3 months and one year after CABG without cardiopulmonary bypass (CPB) and to estimate the potential of the serum kidney injury molecule I type (KIM-1) and the high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as the tool for identification which patients would develop worsening of the glomerular filtration rate (eGFR). We studied 141 patients after CABG without CPB. The frequency of acute kidney injury (AKI) and prognostic factors of its development were estimated. We found that the initial high eGFR, female gender and proteinuria are associated with the development of the AKI in this category of patients. In 30 patients, we additionally have evaluated the changes in serum KIM-1 and hsCRP levels before and in the early period after CABG by Elisa test, and the long-term outcome of kidney function. There are evidences that both biomarkers can be used for long-term prognosis.

Key words: acute kidney injury, CABG, kidney injury molecule-1

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) зарекомендовало себя в качестве эффективного метода лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Продолжаются дебаты о преимуществах различных

методик АКШ: в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце без ИК. Проблема является сложной, и почти каждый месяц публикуются новые обзоры, статьи или результаты исследований в медицинских журналах. Положительными моментами операций на работающем

Адрес для переписки: О.А. Миролюбова. 163001 г. Архангельск, пр. Советских космонавтов 175, корп. 1, кв. 8
Телефон: (8182) 24-18-72 E-mail: o.mirolyubova@yandex.ru

сердце (без ИК) считаются меньший риск развития острого повреждения почек (ОПП), системного воспалительного ответа и прочих неблагоприятных последствий ИК [16, 18, 19].

В 2013 г. в ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич» прошел знаменательный юбилей, 20-летие кардиохирургической службы. За этот период произведена 4901 изолированная операция АКШ, что составило 63,2% от всех проводимых операций на сердце, из них 3865 (78,9%) вмешательств выполнено на работающем сердце без ИК, техника «Off-pump». В последние годы (2006-2013 гг.) операции на работающем сердце в больнице составляют 94-97% от всех первичных операций реваскуляризации миокарда [5]. Хотя техника «Off-pump» предполагает снижение риска развития ОПП, настораживает тот факт, что больные, у которых восстановилась функция почек после ОПП, имеют повышенный риск хронической болезни почек (ХБП) и преждевременной смерти [7, 10]. Продолжается поиск ранних предикторов развития ОПП после кардиохирургических вмешательств и оценка их информативности в сравнении с классическим маркером почечной функции – сывороточным креатинином (Cr) [8, 11, 25]. На основании значений Cr одним из расчетных способов оценивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В качестве альтернативы Cr и СКФ изучаются новые биомаркеры: цистатин С, интерлейкин-18, липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL), молекула почечного повреждения 1 типа (kidney injury molecule – KIM-1) и др. [6, 21, 24, 26].

KIM-1 – поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, локализованный преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток признан одним из самых чувствительных маркеров ОПП [11]. После повреждения канальцев почек, KIM-1 начинает выводиться с мочой. Исследуется концентрация KIM-1 в моче и сыворотке крови [9]. Ее высокие уровни предполагают неблагоприятный исход ОПП [13]. Снижение протеинурии путем ренин-ангиотензин-альдостероновой блокады сопровождается снижением экскреции KIM-1 с мочой [27, 28].

Кроме того, KIM-1 воздействует на сохранившиеся жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки, что значительно ускоряет процесс восстановления функции почек [12]. Таким образом, KIM-1 является не только диагностическим маркером, но и повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани. Данные о динамике уровней KIM-1 и их прогностической ценности при длительном мониторинге функции почек после конкретной методики АКШ без ИК крайне немногочисленны.

Цель исследования: проанализировать динамику почечной функции в раннем послеоперационном периоде, через 3 месяца и 1 год после АКШ без ИК и оценить возможности биомаркеров (KIM-1, вчСРБ) в качестве предикторов ее ухудшения.

Материал и методы

Мы исследовали 141 больного, 73% были мужчины (Табл. 1). Средний возраст составил $59,2 \pm 7,3$ года. В исследование не включались пациенты с ОПП до операции, с предшествующей трансплантацией почек и 5 стадией ХБП. Всем пациентам была выполнена изолированная операция АКШ на работающем сердце без ИК в ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич», медиана количества шунтов у одного больного – 3 ($Q_{25} - 2$; $Q_{75} - 3$). В раннем послеоперационном периоде определена частота ОПП по классификации RIFLE: R – risk, I – injury, F – failure, L – loss, E – end-stage chronic kidney disease.

Исследована прогностическая роль традиционных показателей функции почек дооперационных Cr и СКФ для диагноза ОПП. СКФ рассчитывалась по двум формулам: MDRD и СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

У 30 пациентов из этой группы, которые по основным характеристикам были сопоставимы с когортой включенных в исследование пациентов, была определена функция почек не только в раннем послеоперационном периоде, но и в отдаленном периоде через 3 месяца и год после АКШ без ИК. Средний возраст больных составил $57,9 \pm 4,7$ г., мужчин было 23 (76,7%). Тип исследования – проспективное наблюдательное. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

30 больным выполнена операция изолированного АКШ без ИК в период 2012-2013 гг. Количество шунтов: 1 – у 2 (6,7%) пациентов, 2 – у 11 (36,6%), 3 – у 15 (50,0%), 4 – у 2 (6,7%) больных. Больным в 5-ти временных точках определяли Cr, СКФ по формуле MDRD и СКD-EPI. Временные точки: 1-ая – до операции; 2-ая – 48 ч после операции; 3-ья – 7 дней после операции; 4-ая – 3 мес. и 5-ая – 1 год после АКШ. В пределах 48 часов определялось развитие ОПП по классификации RIFLE. В сыворотке крови всех исследуемых лиц трехкратно (до операции, через 48 часов и 7 дней после операции) определялись сывороточные уровни KIM-1 и вчСРБ.

Сывороточные уровни KIM-1 определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе ANTHOS LABTEC INSTRUMENTS 2020 с использованием коммерческих наборов антител (Life Science Inc., USA).

Уровни вЧСРБ в сыворотке крови, забранной натощак после ночного сна, определялись методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Трансторакальная эхо-кардиоскопия (Эхо-КС) выполнялась в одно-, двух- и четырехкамерном режимах на аппарате GE Vivid i (Израиль, 2007) кардиологическим датчиком с частотой 1,7-3,4 МГц по стандартным методикам с использованием импульсного и непрерывно-волнового доплеровского режимов. ФВ ЛЖ оценивалась по Teicholz.

Многoproекционная коронарная ангиография (КАГ) выполнялась на ангиоскопическом комплексе Allura Xper FD20 фирмы Philips до операции АКШ.

Исходная сердечная недостаточность: средняя дистанция 6-минутной ходьбы $320,6 \pm 117,1$ м, до операции ФК 2 (NYHA) – у 13 пациентов (43,3%). Исходная ФИ $0,58 \pm 0,1$. Исходная функция почек: СКФ $91,2 \pm 23,0$ мл/мин/1,73 м². СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² имела место у 4 (13,3%) пациентов. Исходные КИМ-1 – $30,8$ (11,0-65,6) нг/мл, вЧСРБ – $4,0$ (1,1-4,9) мг/л

Статистический анализ

Анализ полученных данных выполнен с использованием программы медицинской статистики SPSS, версия 17.

Количественные переменные представлены как $M \pm SD$ в случае нормального распределения и Me (Q_{25} - Q_{75}) при иных распределениях. При сравнении средних значений двух независимых групп использован двусторонний t-критерий Стьюдента, дихотомические переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 или теста Фишера. При сравнении частоты протеинурии до/после операции использован непараметрический McNemar тест. При сравнении средних значений зависимых групп использован двусторонний парный t-критерий Стьюдента, трех групп – тест Фридмана. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$. Применялись метод повторных измерений ANOVA для сравнения показателей функции почек (Cr или СКФ) в различных временных точках (до и после операции). При множественном сравнении использована поправка Бонферрони. Использованы корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, множественный логистический регрессионный анализ для выявления предикторов ОПП и исходов функции почек и ROC-кривые для определения чувствительности и специфичности предикторов развития ОПП и отдаленных исходов функции почек. Мы использовали площадь под кривой, чтобы определить возможность биомаркеров отличить больных с ОПП от пациентов без ОПП или больных со снижением СКФ в отдаленном периоде от пациентов без отрицательной динамики СКФ.

Результаты

Средний дооперационный уровень СКФ составил $83,1 \pm 25,9$ мл/мин/1,73 м² (Табл. 1). У 4 пациентов из 141 участника исследования (2,8%) развилось ОПП, которое определялось как удвоение креатинина в течение 48 часов после операции (RIFLE, стадия «I»). Потребности в диализе не было ни у одного пациента. Умерла одна больная в раннем послеоперационном периоде от ОНМК (0,7%), нарушения функции почек у нее не наблюдалось. ОПП в стадии риска, которое определялось как увеличение Cr на 50% в течение 48 часов (RIFLE, стадия «R») встретилось у 14 больных (9,9%). Частота ОПП составила 12,8%. Пациенты, у которых развилось ОПП, имели более высокий уровень дооперационной СКФ и чаще были женского пола (Табл. 2).

Протеинурия до операции имела место у 8 пациентов (7,3%), после операции – у 44 больных (40,7%), увеличение частоты протеинурии достоверно ($p < 0,0001$; McNemar Test).

Выявлена связь частоты послеоперационной протеинурии с развитием ОПП ($\chi^2 = 7,063$; $p = 0,029$) (Рис. 1).

Среднее значение дооперационного Cr было $66,0 \pm 17,6$ мкмоль/л у больных с ОПП и $86,8 \pm 24,0$ мкмоль/л у пациентов без ОПП ($p = 0,001$). Площадь под кривой дооперационного Cr была для отсутствия ОПП 0,776 (SEM 0,063); $p < 0,0001$; 95%ДИ 0,653-0,900. Первый послеоперационный Cr был эквивалентен или ниже, чем исходный креатинин у 48,2% когорты. Площадь под кривой первого послеоперационного Cr была для диагноза ОПП 0,614 (SEM 0,076), $p = 0,157$; 95%ДИ 0,464-0,764. Площадь под кривой дооперационной СКФ по фор-

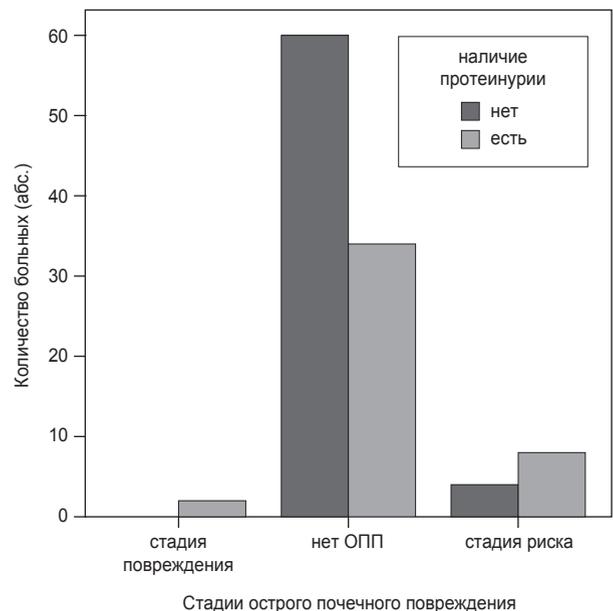


Рис. 1. Частота протеинурии у пациентов с ОПП и без ОПП в раннем послеоперационном периоде после АКШ без ИК.

муле MDRD была для диагноза ОПП 0,728 (SEM 0,074), $p=0,002$; 95%ДИ 0,584-0,873; точка разделения 91,8 мл/мин/1,73 м²; чувствительность – 72,2%, специфичность – 75,6%. Площадь под кривой дооперационной СКФ по формуле СКД-ЕРІ была для диагноза ОПП 0,743 (SEM 0,074), $p=0,001$; 95%ДИ 0,597-0,889; точка разделения 95,5 мл/мин/1,73 м²; чувствительность – 72,2%, специфичность – 75,6%. Существует мнение, что «формула СКД-ЕРІ является лучшим маркером СКФ для пациентов с нормоальбуминурией и гиперфильтрацией и может использоваться для скрининга ранних ренальных нарушений при СА» [14].

Анализ повторных измерений показал, что динамика СКФ (исходная – 24 часа после операции) была различной у пациентов без ОПП в раннем по-

слеоперационном периоде и у больных с признаками ОПП (Рис. 2). Определен значимый эффект для времени Wilks'Lambda=0,914, F=12,708; $p=0,001$. Выявлено влияние фактора ОПП на изменение СКФ в этих временных точках ($p<0,0001$).

Стоит отметить, что у пациентов, у которых развилось ОПП после АКШ, до операции наблюдалось более высокое среднее значение СКФ (107,0±40,9 мл/мин/1,73 м² против 79,6±21,0 мл/мин/1,73 м², $p<0,0001$), а у 6 человек (33,3%) была СКФ ≥125 мл/мин/1,73 м² (превышала нормативное значение). Напротив, у пациентов без ОПП СКФ ≥125 мл/мин/1,73 м² встретилась всего в 2 случаях (1,6%). Различие в частоте СКФ ≥125 мл/мин/1,73 м² достоверно (критерий Фишера, $p<0,0001$).

Таблица 1

Характеристика пациентов, у которых развилось ОПП и не развилось

	Все (n=141)	Развилось ОПП		P
		Да (n=18)	Нет (n=123)	
Возраст ввремя операции, mean (SD)	59,2 (7,3)	55,6 (7,3)	59,8 (7,2)	0,025
Возраст ввремя операции, n (%)				0,194
< 55 лет	41 (29,1%)	9 (50,0%)	32 (26,0%)	
55 до 65 лет	70 (49,6%)	6 (33,3%)	64 (52,0%)	
65 до 75 лет	28 (19,9%)	3(16,7%)	24 (19,5%)	
>75	2 (1,4%)	0 (0%)	3 (2,4%)	
Мужской пол, n (%)	103 (73%)	10 (55,6%)	93 (75,6%)	0,073
Диабет, n (%)	27 (19,1%)	6 (33,3%)	21 (17,1%)	0,102
Артериальная гипертензия, n (%)	136 (96,5%)	18 (100%)	118 (95,9%)	0,384
Индекс массы тела, mean (SD)	27,7 (4,2)	29,4 (4,7)	27,4 (4,1)	0,070
Фракция изгнания, mean (SD)	56,8 (9,1)	59,1 (10,0)	56,5 (9,0)	0,272
Инфаркт миокарда в прошлом, n (%)	81 (57,4%)	9 (50,0%)	72 (58,5%)	0,494
Количество шунтов, Me (IQR)	3 (2;3)	3 (2;3)	3 (2;3)	0,402
Количество шунтов, n (%)				0,361
1 шунт	3 (2,1%)	1 (5,6%)	2 (1,6%)	
2 шунта	48 (34,1%)	6 (33,3%)	42 (34,1%)	
3 шунта	77 (54,6%)	11 (61,1%)	66 (53,7%)	
4 шунта	13 (9,2%)	0 (0%)	13 (10,6%)	
Функция почек				
Дооперационный сывороточный креатинин (мкмоль/л), mean (SD)	84,1 (24,2)	66,0 (17,6)	86,8 (24,0)	0,001
Дооперационная СКФ (мл/мин/1,73 м ²), mean (SD)	83,1 (25,9)	107,0 (40,9)	79,6 (21,0)	<0,0001
Дооперационная СКФ, n (%)				0,010
СКФ > 90 мл/мин/1,73 м ²	52 (36,9%)	13 (72,2%)	39 (31,7%)	
СКФ 60 до 89 мл/мин/1,73 м ²	66 (46,8%)	3 (16,7%)	63 (51,2%)	
СКФ 30 до 59 мл/мин/1,73 м ²	22 (15,6%)	3 (11,1%)	20 (16,3%)	
СКФ 15 до 29 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,8%)	
Дооперационная протенурия, n (%)	n=110 8 (7,3%)	n=15 2 (13,3%)	n=95 6 (6,3%)	0,299
Дооперационные препараты, n (%)				
Бета-адреноблокаторы	122 (86,5%)	18 (100%)	104 (84,5%)	0,073
Ингибиторы АПФ или АРА	109 (77,3%)	17 (94,4%)	92 (74,8%)	0,063
Аспирин	106 (75,2%)	13 (72,2%)	93 (75,6%)	0,493
Статины	75 (53,2%)	9 (50,0%)	66 (53,6%)	0,756

ОПП определялось согласно классификации RIFLE; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, Me (IQR) – медиана, интерквартильный размах

Таблица 2
Предикторы развития ОПП у больных после операции АКШ на работающем сердце (n=141)

	В (SE)	95% ДИ для отношения шансов (ОШ)			Р
		Нижний	ОШ	Верхний	
Константа	-6,433 (1,353)				0,000
СКФ по MDRD до операции	0,045 (0,013)	1,020	1,046	1,072	0,001
Пол	1,318 (0,600)	1,153	3,736	12,107	0,028

Примечание. Для развития ОПП: $R^2=0,136$ (Кокса и Снелла); $R^2=0,254$ (Найджелкерка).

Таблица 3
Предиктор изменения СКФ (снижение/повышение) через 3 месяца после АКШ без ИК

	В (SE)	95% ДИ для отношения шансов (ОШ)			Р
		Нижний	ОШ	Верхний	
Константа	2,064 (0,829)				0,013
КИМ-1 _{48 ч} / КИМ-1 _{7 сут}	-0,940 (0,428)	0,169	0,390	0,903	0,028

Примечание. Для снижения СКФ: $R^2=0,285$ (Кокса и Снелла); $R^2=0,385$ (Найджелкерка). Модель $\chi^2(1)=9,062$, $p=0,003$

Выявлена различная динамика СКФ после операции у пациентов с исходной СКФ ≥ 125 и СКФ < 125 мл/мин/1,73 м²: снижение СКФ через 24 часа после АКШ без ИК у пациентов с исходно повышенной СКФ, в то время как у больных с СКФ < 125 остается без изменений (Рис. 3). Определен значимый эффект для фактора времени Wilks' Lambda=0,826,

$F=28,643$; $p<0,0001$ и влияние факта исходно различной СКФ на ее послеоперационное изменение, Wilks' Lambda=0,785, $F=37,236$; $p<0,0001$.

ФИ ЛЖ после операции в госпитальный период увеличилась ($n=140$, одна больная умерла на 8 сутки, ФИ ЛЖ после операции у нее не оценена). ФИ ЛЖ до операции $0,57\pm 0,09$, после операции $-0,61\pm 0,09$, $p<0,0001$.

Оценка отдаленных исходов функции почек через 3 месяца и 1 год после АКШ без ИК и возможность использования биомаркеров (КИМ-1, вчСРБ) в качестве предикторов ее ухудшения выполнена у 30 пациентов. В раннем послеоперационном периоде ОПП в стадии «R» (Risk) диагностирована у 3 из них (10,0%). До операции Cr составил $79,9\pm 18,6$ мкмоль/л, через 48 часов после операции – $75,4\pm 20,5$ мкмоль/л, через 7 дней – $83,5\pm 43,5$ мкмоль/л, ($p=0,289$). Умерла одна больная без ОПП на 8-е сутки после операции от ОНМК, поэтому СКФ через 3 месяца определена у 29 больных.

Снижение СКФ по сравнению с исходным значением наблюдалось у 12 пациентов на $17,3$ мл/мин (95% ДИ 8-26, $p=0,006$).

Для выживших в госпитальный период 29 пациентов определена динамика КИМ-1 в 3-х точках: до

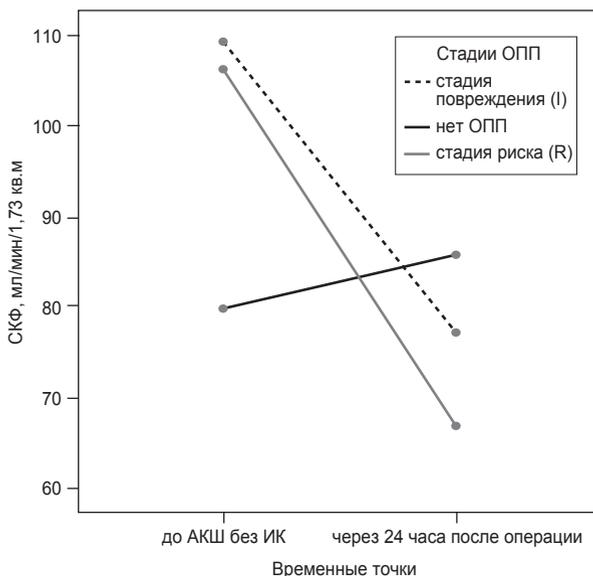


Рис. 2. Динамика СКФ (до операции – через 24 часа после) у пациентов с ОПП и без ОПП.

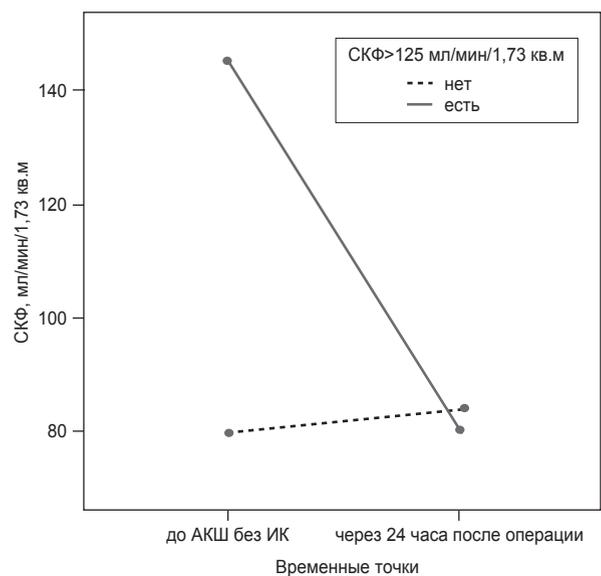


Рис. 3. Различия в динамике СКФ, определенной до операции и через 24 часа после вмешательства у пациентов с исходной СКФ > 125 мл/мин/1,73 м² и < 125 мл/мин/1,73 м².

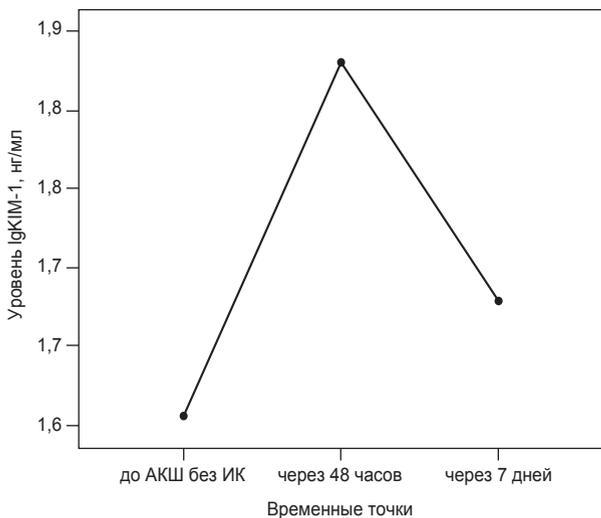


Рис. 4. Динамика биомаркера молекулы почечного повреждения I типа (Ig KIM-1) в раннем послеоперационном периоде у пациентов после АКШ без ИК.

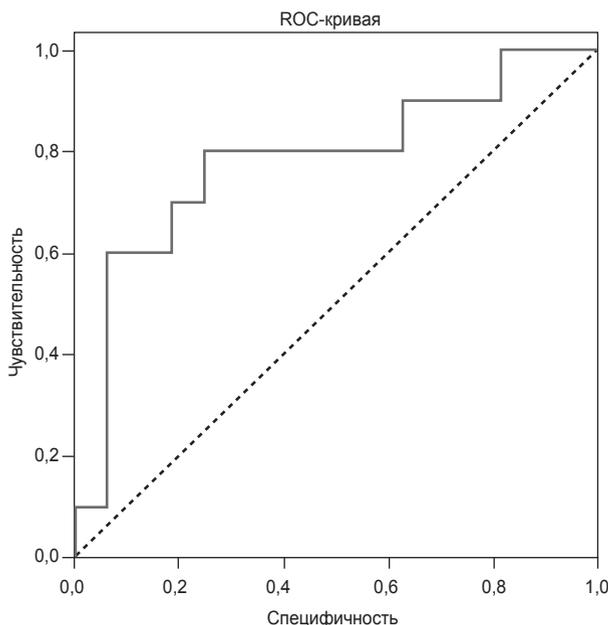


Рис. 5. ROC-кривая для прогнозирования снижения СКФ через год после АКШ без ИК по дооперационному уровню вЧСРБ.

операции 29,1 (11,0; 64,5) нг/мл, через 48 часов после операции – 39,0 (23,7; 98,7) нг/мл, через 7 дней 36,2 (10,8; 58,5) нг/мл (Fridman Test, $p=0,030$).

Анализ повторных измерений также показал достоверное повышение Ig KIM-1 через 48 часов (Рис. 4). Определен значимый эффект для фактора времени Wilks' Lambda = 0,608, $F = 7,422$; $p=0,003$.

Предпринята попытка оценить возможность использования ранних послеоперационных уровней KIM-1 в качестве биомаркера для прогнозирования снижения СКФ через 3 месяца наблюдения после АКШ без ИК. Пациенты, у которых наблюдалось снижение СКФ через 3 месяца после операции на работающем сердце, имели более высокое отно-

шение KIM-1_{48 ч}/KIM-1_{7 дней} (Табл. 3). ROC-кривая (площадь под кривой 0,818, $p=0,006$), точка разделения – значение отношения KIM-1_{48 ч}/KIM-1_{7 дней} – 1,5; чувствительность – 81,8%, специфичность – 81,2%.

СКФ до операции у выживших пациентов составила $93,1 \pm 22,6$ мл/мин/1,73 м², через 48 часов после операции – $105,8 \pm 49,5$, через 7 дней – $101,2 \pm 40,1$, через 3 месяца – $96,8 \pm 19,6$, через год – $101,3 \pm 26,7$ мл/мин/1,73 м², Wilks' Lambda для фактора времени $F=0,590$, $p=0,673$.

Через год после операции АКШ без ИК у 11 пациентов наблюдалось снижение СКФ, среднее различие составило 18,4 мл/мин/1,73 м² (95%ДИ 8,9 – 27,2 мл/мин/1,73 м²). Частота пациентов с СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² до операции составила 10%, через год после операции – 18,5%. Выявлена ассоциация частоты повышенной СКФ через год после АКШ с ОПП в раннем послеоперационном периоде (критерий Фишера, $p=0,020$).

Оценку долговременного прогноза снижения СКФ после АКШ без ИК (в течение 1 года) позволяет дать дооперационный уровень маркера воспаления вЧСРБ. Площадь под кривой 0,781 (95%ДИ 0,584-0,978), $p=0,018$ (Рис. 5). Выявлена корреляция между исходным уровнем вЧСРБ и отношением KIM-1_{48 ч}/KIM-1_{7 сут}, $r_{sp}=0,409$ ($p=0,034$) (Рис. 6).

В целом полученные данные указывают на необходимость длительного динамического наблюдения за функцией почек после АКШ без ИК, поскольку у части пациентов сохраняется риск развития и/или прогрессирования хронической болезни почек.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании частота ОПП у пациентов, которым АКШ проведена по методике «Off-pump», составила 12,8%, из них стадия повреждения

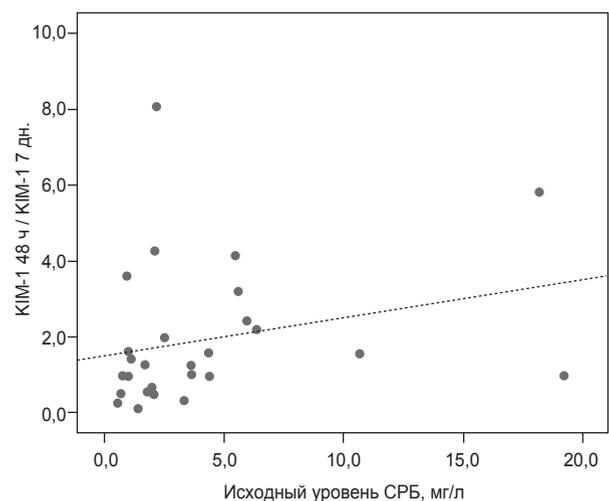


Рис. 6. Корреляция между исходным уровнем вЧСРБ и отношением KIM-1_{48 ч}/KIM-1_{7 сут}, $r_{sp}=0,409$ ($p=0,034$).

(«I») – у 2,8% больных, потребности в диализе не было. Для сравнения в многоцентровом исследовании (6 центров Северной Америки) у пациентов, оперированных в 2009 году преимущественно в условиях ИК (87%), без ИК (10%), комбинация методов (3%), у 60 из 1219 участников (5%) развилось ОПП, которое определялось как потребность в диализе или удвоение Cr в пределах 3 (IQR 2;4) дней. 18 (1,5%) получили острый диализ и 20 (1,6%) умерли до выписки [22]. ОПП в этом исследовании встретилось чаще и сопровождалось у каждого третьего больного потребностью в диализе. Стоит отметить, что в данном исследовании больные были старше, чем в нашей когорте, операции АКШ составили только 48%, более половины операций – клапанные и сочетанные вмешательства, 21% срочных операций, при которых выше риск развития ОПП, а также только 10% были оперированы без ИК [22]. В более ранней работе, выполненной в нашей клинике на пациентах, перенесших операцию протезирования клапанов сердца в условиях ИК, потребность в диализе имела место у 4,4% больных [4].

В данном исследовании у больных, оперированных без ИК, предиктором развития ОПП и снижения СКФ в пределах 24 часов после вмешательства оказалась повышенная исходная СКФ. Международных и согласованных критериев гиперфльтрации пока нет [1-3]. Традиционно гиперфльтрацией считаются показатели СКФ, превышающие значение таковой для 95-ой перцентили здоровой популяции на величину, соответствующую двум стандартным отклонениям. За критерий гиперфльтрации обычно принимается уровень СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м², он используется в различных исследованиях. Золотой стандарт точного измерения СКФ – внутривенная инфузия экзогенных маркеров, таких как инулин, йогексол, йоталамат и маркеров, содержащих изотопную метку. Однако из-за сложности и высокой стоимости эти методики редко используются даже в научных исследованиях. Сравнительно недавно появился эндогенный маркер СКФ, который по своей точности сопоставимым с экзогенными – цистатин С. Он может использоваться для определения как гиперфльтрации, так и гипофльтрации [1-3].

В настоящее время длительную гиперфльтрацию рассматривают как один из неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности. Есть сведения, что высокий риск развития гиперфльтрации и протеинурии ассоциирован с вЧСРБ [23], курением [15], ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе, артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [17, 20, 29, 30]. В свете этих знаний и полученных нами фактов представляется перспективным продолжить исследования по выявлению лиц с гиперфльтрацией, которым предстоит операция АКШ

на работающем сердце, с использованием не только расчетной СКФ, но и измерение ее с применением экзогенных и/или эндогенных маркеров, в частности, цистатина С.

Из новых биомаркеров нами исследовано сывороточное содержание КИМ-1 и показано достоверное повышение его уровня через 48 часов после операции АКШ без ИК.

В доступной литературе есть работа [21], авторы которой предлагают использовать ранние послеоперационные уровни КИМ-1 и печеночного белка, связанного с жирными кислотами (liver fatty acid-binding protein, L-FABP) для прогнозирования ОПП после кардиохирургических вмешательств. Предлагаемая модель построена на основании уровней 2 биомаркеров (КИМ-1 и L-FABP), измеренных в пределах 6-12 часов после операции, площадь под ROC-кривой модели 0,78. Нами принята попытка использовать ранние послеоперационные уровни КИМ-1 в качестве биомаркеров для прогнозирования исходов в виде снижения СКФ через 3 месяца наблюдения после АКШ без ИК. Оказалось, что пациенты, у которых наблюдалось снижение СКФ через 3 месяца после операции на работающем сердце, имели более высокое отношение $КИМ-1_{48 ч} / КИМ-1_{7 дней}$. Площадь под ROC-кривой модели 0,82, $p=0,006$. Прогнозирование снижения СКФ позволяет в раннем послеоперационном периоде выделить группу риска для целенаправленного наблюдения за угрожаемыми пациентами после АКШ без ИК, проводить регулярную оценку почечной функции доступными на амбулаторном этапе методами (Cr и СКФ) и нефропротективную терапию.

Указание риска снижения СКФ в при выписке из отделения кардиохирургии может быть полезно для настороженности врачей амбулаторного звена в плане возможного ухудшения почечной функции в отдаленном периоде после операции АКШ без ИК. Кроме того, информация о возможности снижения СКФ будет полезной для вторичной профилактики ИБС, поскольку развитие и/или прогрессирование ХБП свидетельствует об увеличении сердечно-сосудистого риска.

Выявлена корреляционная связь между исходным уровнем вЧСРБ и отношением $КИМ-1_{48 ч} / КИМ-1_{7 сут}$. Этот факт дал основание использовать вЧСРБ для прогнозирования отдаленных исходов функции почек после операции. Получена модель долговременного прогноза снижения СКФ через год после АКШ без ИК (площадь под ROC-кривой дооперационного вЧСРБ для снижения СКФ – 0,78). Получен диагностический тест (чувствительность 70% и специфичность 81%): уровень вЧСРБ до операции ≥ 3 мг/л дает основание предполагать снижение СКФ после операции в течение года наблюдения и отнести этого пациента в группу риска прогрессирования кардиоренального синдрома.

Выводы

1. Частота ОПП после АКШ без использования ИК составляет 12,8%. Предикторами развития ОПП после АКШ на работающем сердце являются исходно повышенная СКФ и женский пол. В раннем послеоперационном периоде частота протеинурии увеличивается и ассоциирована с ОПП.

2. Отношение сывороточных концентраций КИМ-1, определенных через 48 часов и 7 дней после оперативного лечения, может быть использовано в качестве маркера риска снижения СКФ в отдаленном периоде после АКШ без ИК.

3. Оценку долговременного прогноза снижения СКФ после операции АКШ без ИК (в течение 1 года) позволяет дать дооперационный уровень маркера воспаления в СРБ (прогностическое значение ≥ 3 мг/л).

Авторы не имеют конкурирующих интересов.

Литература

1. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилуим. 2010. № 5 (36). С. 23-31.
2. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2. // Клинико-лабораторный консилуим. 2011. Т. №1 (37). С. 27-38.
3. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3 // Клинико-лабораторный консилуим. 2011. № 2. (38). С. 31-37.
4. Глотникова Е.В., Миралобова О.А., Шонбин А.Н. Факторы риска и отдаленные исходы острого повреждения почек у больных после протезирования клапанов сердца с искусственным кровообращением // Нефрология и диализ. 2011. № 2. С. 96-100.
5. Шонбин А.Н., Заволожин А.С., Быстров Д.О. и др. Кардиохирургическая служба Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска. Итоги работы за 20-летний период // Кардиоторакальная хирургия: к 100-летию со дня рождения академика Н.М. Амосова: сборник научных трудов / Под ред. С.И. Малявской. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2013. С. 67-73.
6. Che M., Xie B., Xue S. et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery // Nephrol. Clinical Practice. 2010. Vol. 115. P. 66-72.
7. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2009. Vol. 53. P. 961-973.
8. Eren Z., Ozperen O., Buyukoner E. et al. A Single-centre study of acute cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences // Cardiorenal Medicine. 2012. Vol. 2. P. 168-176.
9. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proxi-

mal tubule injury // Kidney Int. 2002. Vol. 62. №1. P. 237-44.

10. Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 2444-2453.

11. Huo W., Zhang K., Nie Z. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury // Transplantation Reviews. 2010. Vol. 24. P. 143-146.

12. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118. № 5. P. 1657-1668.

13. Liangos O., Perianayagam M.C., Vaidya V.S. et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 3. P. 904-912.

14. Lovrenčić M.V., Biljak V.R., Božičević S. et al. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria // Annals of Internal Medicine. 2009. Vol. 150. № 9. P.604-612.

15. Maeda I., Hayashi T., Sato K.K. et al. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 6. P. 2462-2469.

16. Massoudy P., Wagner S., Thielmann M., et al. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury – impact of the off-pump technique // Nephrology, Dialysis and Transplantation. 2008. Vol. 23. №9. P. 2853-2860.

17. Melsom T., Mathisen U.D., Ingebretsen O.C. et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. №7. P.1546-1551.

18. Nair S., Iqbal K., Phadke M., et al. Effect of cardiopulmonary bypass on tissue injury markers and endothelial activation during coronary artery bypass graft surgery // Journal Postgraduate Medicine. 2012. Vol. 58. №1. P. 8-13.

19. Nigwekar S.U., Kandula P., Hix J.K., et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies // American Journal of Kidney Diseases. 2009. Vol. 54. №3. P. 413-423.

20. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. Nephrol Dial Transplant // 2012. Vol. 27. №5. P.1821-1825.

21. Parikh C.R., Thiessen-Philbrook H., Garg A.X., et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. Vol. 8. №7. P. 1079-88. doi: 10.2215/CJN.10971012. Epub 2013 Apr 18.

22. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H. et al. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Adult Cardiac Surgery // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 22. P. 1748-1757. doi: 10.1681/ASN.2010121302.

23. Sauriasari R., Sakano N., Wang D.H. et al. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population // Hypertens. Res. 2010. Vol. 33. P. 1129-1136.

-
24. *Sidebotham D.* Novel biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a skeptical assessment of their role // *J. Extra Corpor. Technol.* 2012. Vol. 44. № 4. P. 235-240.
25. *Sprenkle P., Russo P.* Molecular markers for ischemia, do we have something better than Creatinine and glomerular filtration rate? // *Arch. Esp. Urol.* 2013. Vol. 66. №1. P. 99-114.
26. *Tsigou E., Psallida V., Demponeras C., et al.* Role of new biomarkers: functional and structural damage // *Crit. Care Res. Pract.* 2013. 2013:361078. doi: 10.1155/2013/361078. Epub 2013 Feb
27. *Waanders F., Vaidya V.S., van Goor H. et al.* Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in non-diabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53. P. 16-25.
28. *Waanders F., van Timmeren M.M., Stegeman C.A. et al.* Kidney injury molecule-1 in renal disease // *J. Pathol.* 2010. Vol. 220. P. 7-16.
29. *Wuerzner G., Pruijm M., Maillard M. et al.* Marked association between obesity, glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. P. 303.
30. *Zoccali C., Seck S.M., Mallamaci F.* Obesity and the epidemiology and prevention of kidney disease: waist circumference versus body mass index // *Am. J. Kidney Dis.* 2011. Vol. 58. №2. P. 157-159.

Дата получения статьи: 19.03.2014
Дата принятия к печати: 01.08.2014