

# АНЕСТЕЗИЯ У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-007-053.1-053.31-089.163/168-07:616.61-008.1

Кулагин С.Ю.<sup>1</sup>, Козлова Е.М.<sup>1</sup>, Жиркова Ю.В.<sup>2</sup>, Шунькина Г.Л.<sup>1</sup>, Батанов Г.Б.<sup>1</sup>

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

<sup>1</sup>ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода, 603081, Нижний Новгород; пр. Гагарина, д. 76; <sup>2</sup>ФГБНУ Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

Представлены результаты исследования функционального состояния почек в периоперационном периоде у новорожденных с различной врожденной хирургической патологией. В качестве маркеров острого поражения почек (ОПП) использовались цистатин С сыворотки крови и  $\beta_2$ -микроглобулин мочи. Показатели оценены в динамике – до операции, после и на 1, 5, 10-е сутки послеоперационного периода. Проанализированы перспективы использования данных маркеров в диагностике ОПП.

Ключевые слова: цистатин С;  $\beta_2$ -микроглобулин; скорость клубочковой фильтрации; острое повреждение почек; новорожденный; врожденные пороки развития.

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60 (3): 4-6.

## FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

Kulagin S.Ju., Kozlova E.M., Zhirkova Ju.V., Shun'kina G.L., Batanov G.B.

Nizhny Novgorod City Pediatric Hospital 1, 603081, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The article deals with results of the study of functional condition of kidneys in newborns with congenital surgical pathology in the perioperative period. Serum cystatin C and urine  $\beta_2$ -microglobulin were used as a marker of acute kidney injury (AKI). The evaluation of parameters was given in dynamics – before and after surgery, and on 1st, 5th and 10th postoperative day. We analyzed prospects of using these markers in the diagnosis of AKI.

Key words: cystatin C;  $\beta_2$ -microglobulin; glomerular filtration rate; acute kidney injury; newborn; congenital malformation.

Citation: Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015; 60 (3): 4-6. (in Russ.)

**Актуальность.** Число детей с хирургической патологией периода новорожденности ежегодно увеличивается. Ведущее место занимают врожденные пороки развития [1]. Летальность от ВПР выходит на 2-е место среди причин смерти новорожденных [2]. Наиболее проблемными для ведения и выхаживания в периоперационном периоде являются новорожденные с хирургической патологией в первые 5 сут жизни (до 4-го дня жизни преобладает функциональная почечная недостаточность). Результаты лечения новорожденных с хирургической патологией зависят от своевременности и правильности диагностики, вовремя проведенных реанимационных и хирургических вмешательств, правильной оценки тяжести состояния новорожденных на всех этапах лечения [3].

В связи с этим одной из актуальных задач неонатальной анестезиологии и реаниматологии является поддержание гомеостаза внутренних сред организма. Поэтому необходимо изучать степень повреждения структурно-функциональных элементов нефрона, оценивать влияние интенсивной терапии, анестезиологического пособия и самой операции на клубочковый и канальцевый аппарат почек – одного из органов, обеспечивающих гомеостаз, с целью оптимизации ведения новорожденных детей в периоперационном периоде.

Основным показателем, который позволяет оценить функциональное состояние почек, является скорость клу-

бочковой фильтрации (СКФ). Существуют различные формулы расчета СКФ с помощью эндогенных маркеров. В настоящее время ведется поиск простого, надежного и малотравматичного метода оценки СКФ (что особенно важно для новорожденных) с помощью такого вещества, которое позволяло бы более точно и своевременно диагностировать поражение почек [4, 5]. Одними из современных и ранних маркеров острого повреждения почек являются цистатин С и  $\beta_2$ -микроглобулин.

Сывороточный цистатин С – эндогенный маркер СКФ, является ингибитором цистеиновых протеаз, продуцируется во всех ядерных клетках с постоянной скоростью. Цистатин С не проникает через плаценту и отражает почечную функцию у новорожденных в раннем постнатальном периоде независимо от антропометрических показателей ребенка и позволяет предсказывать развитие острой почечной недостаточности на 1–2 дня раньше, чем креатинин.

$\beta_2$ -микроглобулин – белок с низкой молекулярной массой, входящий в состав поверхностных антигенов клеточных ядер. Повышение его содержания в моче является признаком поражения проксимальных канальцев почек [6].

Цель исследования – изучить функциональное состояние почек в периоперационном периоде у новорожденных с врожденными пороками развития.

**Материал и методы.** Обследовано 10 детей с различными ВПР (атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом, атрезия ануса и прямой кишки, омфалоцеле средних и больших размеров, врожденный пилоростеноз), которым проведено оперативное лечение в периоде новорожденности, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НО ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода.

### Информация для контакта:

Кулагин Сергей Юрьевич

### Correspondence to:

Kulagin S.Yu.; e-mail: s.kulagin\_nn@mail.ru

Характеристика группы пациентов

Показатель	Срок гестации, нед	Возраст на момент операции, дни	Масса тела, г	Длина тела, см	Оценка по шкале Апгар, баллы		Оценка по шкале NTISS при поступлении, баллы
					1 мин	5 мин	
Медиана	37,5	3	3045	50	7	8	14
25-й перцентиль	36,25	3	2005	44,75	7	8	14
75-й перцентиль	39,5	3,8	4047,5	54,5	7,75	8	25

В 30% случаев хирургические вмешательства производились по экстренным показаниям, предоперационная подготовка новорожденного осуществлялась менее чем за 24 ч и в 70% – в срочном порядке (предоперационная подготовка составляла 24–48 ч). Продолжительность оперативного вмешательства составляла – 65 [56,25; 107,5] мин.

Анестезиологическое обеспечение операций в 80% случаев выполнялось методом тотальной внутривенной анестезии с поддержанием проходимости дыхательных путей путем интубации трахеи и проведением ИВЛ, в 20% – ингаляционная анестезия с минимальным потоком фторсодержащими анестетиками с интубацией трахеи. Продолжительность анестезии – 85 [75; 152,5] мин.

Соотношение доношенных и недоношенных детей в группе 1:1 (6 мальчиков и 4 девочки). Характеристика группы обследованных больных представлена в табл. 1.

Состояние клубочковой функции почек основывалось на оценке диуреза, клиренса веществ, фильтрующихся в почках, или их уровня в сыворотке крови. Клиренс эндогенного креатинина рассчитывался по формулам Ван-Слайка и G.J. Schwartz (1976), цистатина С – по формуле A. Grubb (2005).

Для исследования функции почечных канальцев изучали экскрецию натрия с мочой (экскреторная фракция натрия – соотношение содержания натрия и креатинина в сыворотке крови к их концентрации в моче, характеризует реабсорбционную функцию проксимальных канальцев) и уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в моче.

Все новорожденные находились под динамическим наблюдением, оценка лабораторных показателей проводилась: 1-й этап – до операции, 2-й этап – после, 3, 4, 5-й этапы – на 1, 5, 10-е сутки в послеоперационном периоде соответственно.

Для описания данных использовали медиану, а их распределения – 25-й и 75-й квартильные интервалы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ приложения Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 12 Trial-версия. При сопоставлении показателей, измеренных в разных условиях в одной и той же группе испытуемых, применялся *T*-критерий Вилкоксона; для изучения связи между явлениями – коэффициент корреляции по Спирмену. Критический уровень статистической значимости был принят за  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Динамика показателей, оцениваемых в ходе исследования, представлена в табл. 2.

#### Результаты изучения клубочковой функции почек

При оценке диуреза мы получили данные, показывающие, что на 1-м и 2-м этапах он изменялся незначительно ( $t = -22,0$ ;  $p = 0,959$ ), а значительно увеличивался к 5-му

этапу по сравнению с 1-м и 2-м ( $t = -0,00$ ;  $p = 0,005$ ) и имел тенденцию к полиурии. Это может являться следствием проводимой терапии: массивная инфузионная нагрузка, инотропная поддержка и применение диуретиков.

Колебания концентрации креатинина в сыворотке крови за все время наблюдения детей в периоперационном периоде были статистически незначимыми. Однако отмечалась тенденция к нарастанию его уровня в плазме крови на 3-м этапе с последующей нормализацией на 4-м этапе.

Анализ уровня креатинина мочи показал, что наибольшее увеличение отмечено на 3-м этапе, а достоверное снижение отмечалось к 4-му этапу при сравнении с 1-м ( $t = -7,0$ ;  $p = 0,036$ ) и 3-м ( $t = -0,00$ ;  $p = 0,005$ ), а также при сравнении показателей 2-го этапа с 4-м ( $t = -5,0$ ;  $p = 0,021$ ) и 5-м ( $t = -3,0$ ;  $p = 0,012$ ).

Оценивая клиренс эндогенного креатинина (КЭК), рассчитанный по формуле Ван-Слайка, отмечено максимальное увеличение к 3-му этапу при сравнении с 1-м ( $t = -7,0$ ;  $p = 0,036$ ), а по формуле Schwartz – на 5-м этапе по сравнению с 3-м ( $t = -8,0$ ;  $p = 0,046$ ), где отмечалось наибольшее снижение КЭК.

Обращают внимание изменения показателей на 3-м этапе: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, снижение КЭК, рассчитанного по формуле G.J. Schwartz, при этом уровень креатинина в моче повышен и увеличен КЭК, который был рассчитан по формуле Ван-Слайка. Это говорит не о снижении СКФ, а скорее о внепочечном увеличении образования креатинина (одна из причин нарушения целостности мышечной ткани во время оперативного вмешательства). В пользу этого служат полученные данные об изменении концентрации цистатина С в сыворотке крови и его клиренса (рассчитанного по формуле A. Grubb), которые были статистически незна-

Таблица 2

Динамика показателей, оцениваемых в ходе исследования

Показатель	Этап наблюдения				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Диурез, мл/кг/ч	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,2; 2]	2,5 [2; 3]	4,1 [3,7; 4,5]	4,4 [3,7; 5,1]
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,5 [57,7; 83,6]	72,5 [55,8; 95,6]	92,5 [70,3; 102,9]	74 [49,8; 101,9]	58,9 [45,8; 73]
Клиренс эндогенного креатинина, (формула Schwartz G.J.), мл/мин	25,2 [19,8; 28,1]	24,9 [20,3; 31,9]	20,8 [12,1; 27,7]	23,4 [14,8; 38,2]	29,3 [20,1; 43,8]
Креатинин мочи, мкмоль/л	2183 [1219; 3597]	3316 [1622; 4811]	3558 [2670; 3809]	1050 [871; 1303]	1112 [895; 2223]
Клиренс эндогенного креатинина (формула Ван-Слайка), мл/мин	7,7 [4,1; 10,9]	5,5 [3,7; 9,8]	19,9 [12,6; 18,2]	7,6 [5,7; 12]	13,9 [9; 19,8]
Цистатин С сыворотки крови, мг/л	1,4 [0,9; 2]	1,4 [0,9; 1,8]	1,2 [1; 1,6]	1,3 [0,9; 1,9]	1,1 [0,9; 1,7]
Клиренс эндогенного креатинина (формула Grubb A.), мл/мин	68,9 [36,8; 122,7]	69,5 [43,2; 129,4]	82,9 [55,4; 114,9]	79,9 [39,2; 128,9]	108,9 [48,9; 122,3]
Экскреторная фракция натрия, %	0,8 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 1,5]	2,6 [2,1; 3,9]	1,8 [1,3; 4,5]	1,2 [0,7; 1,9]
$\beta_2$ -микроглобулин мочи, мг/л	13,9 [6,6; 30,1]	34,7 [20,7; 43,2]	33,8 [18,1; 37]	14,3 [6,7; 33,9]	30,1 [19,9; 37,8]

чимы на протяжении всего периоперационного периода, а также факт, что на 4-м этапе происходит нормализация показателей сывороточного креатинина и КЭЖ (рассчитанного как классическим путем, так и по формуле G.J. Schwartz) на 4-м этапе.

Очевидно, цистатин С является более корректным маркером СКФ по сравнению с сывороточным креатинином. Об этом свидетельствует и проведенный корреляционный анализ по Спирмену: более сильная отрицательная корреляция отмечалась между уровнем цистатина С на 3-м этапе и клиренсом на 5-м, который был рассчитан по формуле A. Grubb ( $r = -0,88$ ;  $p = 0,001$ ) и цистатином С на 3-м этапе и КЭЖ на 5-м, рассчитанного по формуле Ван-Слайка ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,037$ ).

#### Результаты изучения функции почечных канальцев

При анализе экскреторной фракции натрия получены достоверные данные об увеличении экскреции натрия на 3-м ( $t -0,00$ ;  $p = 0,007$ ), 4-м ( $t -1,00$ ;  $p = 0,017$ ) и 5-м этапах ( $t -2,00$ ;  $p = 0,025$ ) по сравнению с 1-м при сравнении 2-го этапа с 3-м ( $t -3,00$ ;  $p = 0,020$ ) и 4-м этапами ( $t -2,00$ ;  $p = 0,025$ ). Снижение экскреции натрия статистически достоверно между 4-м и 5-м этапами ( $t -3,00$ ;  $p = 0,035$ ), что может свидетельствовать о постепенном восстановлении функционального состояния проксимальных канальцев почек.

На величину экскреторной фракции натрия может оказывать влияние электролитный состав проводимой инфузионной терапии, поэтому в качестве другого маркера повреждения почечных канальцев был выбран  $\beta_2$ -микроглобулин мочи.

Анализируя уровень экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой статистически значимо было повышение его концентрации на 3-м этапе ( $t -0,00$ ;  $p = 0,043$ ) по сравнению с 1-м, что также подтверждает нарушение функционального состояния канальцев почек. К 4-му этапу отмечено снижение концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в моче, однако на 5-м этапе его уровень в моче вновь повысился, что может быть связано с токсическим действием на канальцы почек проводимой терапии.

#### Заключение

Для оценки функционального состояния почек в периоперационном периоде у новорожденных с врожденными пороками развития должны использоваться не отдельно взятые показатели, а комплекс, отражающих состояние как клубочковых, так и канальцевых функций. Для первоначальной оценки скорости клубочковой фильтрации может служить уровень сывороточного креатинина, а также расчетный показатель клиренса эндогенного креатинина по формуле Ван-Слайка, однако предпочтительнее использовать уровень цистатина С в сыворотке крови. На уровень сывороточного креатинина и клиренс эндогенного креатинина в периоперационном периоде может оказывать влияние скорость его образования (внепочечное увеличение образования креатинина). Поэтому, если скорость его образования превышает скорость его выведения, уровень креатинина в сыворотке крови тоже будет

повышаться. При изучении функционального состояния почек в периоперационном периоде у новорожденных с врожденными пороками развития наибольшие изменения отмечались на 3-м этапе наблюдения. Было выявлено нарушение канальцевых функций почек, однако отмечен обратимый характер данного процесса. При использовании  $\beta_2$ -микроглобулина мочи в качестве маркера было отмечено повторное повышение его концентрации на 5-м этапе (экскреторная фракция натрия при этом продолжала снижаться), что может быть связано с токсическим действием на канальцы почек проводимой терапии. Необходимо более широко внедрять современные маркеры, которые отражают функциональное состояние почек и позволяют своевременно диагностировать нарушения почечных функций у новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Степаненко С.М., Михельсон В.А., Беляева И.Д., Жиркова Ю.В. Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 1: 58–61.
2. Кучеров Ю.И. Тактика неонатолога при врожденных пороках развития новорожденного. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 17–22.
3. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. *Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных*. М.: Мокеев; 2001.
4. Пашкова Ю.В., Ситникова В.П. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. *Фундаментальные исследования*. 2013; 2 (1): 140–4.
5. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 22–39.
6. Alexandre Braga Libório, Klébica Magalhães Pereira Castello Branco, Candice Torres de Melo Bezerra. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers. *BioMed Res. Int*. 2014. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601568/>

#### REFERENCES

1. Stepanenko S.M., Mikhel'son V.A., Belyaeva I.D., Zhirkova Yu.V. Ways to reduce the mortality in infants with malformations. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2002; 1: 58–61. (in Russian)
2. Kuchеров Yu.I. Neonatologist's tactics in cases of newborn congenital malformations. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (6): 17–22. (in Russian)
3. Krasovskaya T.V., Kobzeva T.N. *Diagnosis and Intensive Therapy in Neonatal Surgery: [Diagnostika i intensivnaya terapiya v khirurgii novorozhdenmykh]*. Moscow: Mokeev; 2001. (in Russian)
4. Pashkova Yu.V., Sitnikova V.P. Practical importance of the various formulas for calculating of glomerular filtration rate in children with endogenous markers. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 2 (1): 140–4. (in Russian)
5. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel' V.L. Cystatin C in current medicine. *Nefrologiya*. 2012; 16 (1): 22–39. (in Russian)
6. Alexandre Braga Libório, Klébica Magalhães Pereira Castello Branco, Candice Torres de Melo Bezerra. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers. *BioMed Res. Int*. 2014. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/601568/> (Accessed 12 December 2014). (in English).

Received. Поступила 20.02.15