

УДК 616.61-001-07:616-008-085

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Д.И. Крачак, Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский, М.И. Бушкевич, А.В. Коржова,
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Крачак Дмитрий Иосифович – e-mail: perfus@tut.by

Представлены данные интра- и раннего послеоперационного периода 46 пациентов, прооперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. У всех пациентов выполнен анализ динамики нейтрофильного липокалина (NGAL) в указанном периоде. Определена диагностическая значимость (чувствительность, специфичность) данного маркера в ранней диагностике острого повреждения почек (ОПП) после кардиохирургических вмешательств. В результате работы выявлено преимущество нейтрофильного липокалина к ранней диагностике ОПП в сравнении с традиционными маркерами, такими как мочевина и креатинин.

Острое повреждение почек – достаточно частое осложнение после выполнения кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения. Частота возникновения ОПП может варьировать от 7 до 40% от общего количества прооперированных пациентов [1, 2]. Развитие данного осложнения ассоциируется с повышенным уровнем смертности [3, 4]. В случаях неосложненного течения ОПП смертность может достигать 10% [5], при необходимости применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) до 80% [6]. До сих пор не существует универсального лекарственного средства или другого лечебного воздействия для терапии ОПП. В связи с этим, раннее выявление ОПП, а также вовремя начатое лечение могут привести к снижению летальности.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, искусственное кровообращение, нейтрофильный липокалин, скорость клубочковой фильтрации.

There are given the data of intra- and early postoperative period of 46 patients, who underwent operation on heart in the conditions of artificial blood circulation. For all the patients there was made the analysis of the dynamics of neutrophilous lipocalin (NGAL) at the given period. The diagnostic significance (sensitivity, specificity) of this marker in the early diagnostics of acute renal injury (ARI) after cardiosurgery intervention was determined. The results of the research proved the advantage of neutrophilous lipocalin for early diagnostics of ARI in comparison with traditional markers such as urea and creatinin.

Acute renal injury (ARI) is quite frequent complication after cardiosurgery with the use of artificial blood circulation. The frequency of ARI can differ from 7 to 40% from the total number of operated patients [1, 2]. The development of this complication is associated with increased level of death rate [3, 4]. In case of noncomplicated course of ARI the death rate can reach 10%, in case of substitutive renal therapy up to 80%. At present there is no universal medicine or any other medical effect for the treatment of ARI. So the early detection of ARI and right time treatment can lead to the decrease of lethality.

Key words: acute renal insufficiency, acute renal injury, artificial blood circulation, neutrophilous lipocalin, glomerular filtration rate.

Цель исследования: оценка возможности ранней диагностики ОПП с использованием нейтрофильного липокалина мочи.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов, которым в 2011–2012 годах в РНПЦ «Кардиология» были проведены операции на сердце с использованием искусственного кровообращения.

Медиана возраста пациентов составила 58,6 (53,1; 62,9) лет. Соотношение мужчины/женщины было 39/7. Средний вес пациентов составил $86,8 \pm 15,1$ кг, площадь поверхности тела $1,9 \pm 0,2$ кв. м, индекс массы тела $29,2 \pm 5,2$ кг/кв. м.

В анамнезе сахарный диабет диагностирован у 23,9% пациентов, артериальная гипертензия – у 84,1%, болезни почек – у 53,3%, болезни печени – у 32,6%.

Искусственное кровообращение проводилось с использованием нормотермической перфузии (температура $36-37^\circ\text{C}$), в качестве основного насоса крови использовались как роликовые, так и центрифужные насосы. Физиологический контур искусственного кровообращения имел биосовместимое покрытие. Длительность искусственного кровообращения составила $152,9 \pm 56,1$ минуты. Защита миокарда осуществлялась с использованием комбинированного метода кардиопротекции на основе кровяной холодной кардиоплегии и кровяной тепловой реперфузии, длительность ишемии миокарда составила $98,7 \pm 39,2$ минуты.

Для определения скорости клубочковой фильтрации был использован расчет рСКФ по креатинину с применением формулы MDRD [7]:

$$\text{pСКФ(MDRD)} = 1,75 \cdot (\text{Креатинин, мкмоль/л} / 88,4)^{-1,154} \cdot (\text{Возраст, г})^{-0,203} \cdot (0,742, \text{ для Ж}).$$

За нормальные значения рСКФ были приняты значения более 60 мл/мин./1,73 кв. м. В исследуемой группе среднее значение рСКФ составило $75,7 \pm 24,1$ мл/мин./1,73 кв. м. Среди всех пациентов 10 человек (21,7%) имели уровень рСКФ менее 60 мл/мин./1,73 кв. м.

Диагностика острого повреждения почек основывалась на использовании критериев RIFLE: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 25% или более процентов от исходного уровня толковалось как ОПП.

В ходе исследования был использован алгоритм взятия проб, представленный в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Алгоритм взятия проб крови и мочи

Точка	Время взятия пробы
T0	до начала операции
T1	после вводного наркоза
T2	через 1 час после начала искусственного кровообращения
T3	после окончания искусственного кровообращения, после введения протамина
T4	через 4-8 часов после окончания операции
T5	через 16-20 часов после окончания операции

Взятые образцы крови были исследованы с определением аланинаминотрансферазы (АсАТ), аспартатаминов-трансферазы (АлАТ), мочевины, креатинина, общего

билирубина, общего белка, С-реактивного протеина, миоглобина, образцы мочи – нейтрофильного липокалина в моче. А также проводилось исследование клеточного состава крови с определением общего количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, значений гемоглобина и гематокрита.

Результаты исследования

Данные исходного клеточного состава крови представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.

Исходный клеточный состав крови (точка T0)

	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	LYM	MON	GRA
LQ	4,6	3,7	112	32,7	154	1,1	0,2	2,7
Me	5,8	4,14	125	35,3	194	1,4	0,3	3,9
UQ	6,7	4,36	131	38,6	224	1,9	0,4	5

Динамика клеточного состава крови в ходе операции и раннего послеоперационного периода представлена в таблицах 3 и 4, на рис. 1.

ТАБЛИЦА 3.

Динамика лейкоцитов в ходе операции и раннего послеоперационного периода, $\cdot 10^9/\text{л}$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
LQ	4,60	5,60	6,83	8,13	11,90	13,20
Me	5,80	7,10*	8,65*	11,60*	14,40*	15,70*
UQ	6,70	9,20	10,88	15,35	17,50	18,70

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.

ТАБЛИЦА 4.

Динамика гранулоцитов в ходе операции и раннего послеоперационного периода, $\cdot 10^9/\text{л}$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
LQ	2,70	3,25	4,70	7,20	10,40	11,55
Me	3,90	4,60*	6,25*	10,30*	13,30*	14,90*
UQ	5,00	6,08	7,95	14,20	16,20	17,00

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.



РИС. 1.

Динамика лейкоцитов и гранулоцитов в ходе операции и раннего послеоперационного периода.

В ходе всей операции происходит статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение абсолютного числа лейкоцитов, а также гранулоцитов, которое сохраняется в раннем послеоперационном периоде.

Исходные данные биохимических параметров исследуемой группы пациентов представлены в таблице 5.

ТАБЛИЦА 5.

Исходные биохимические параметры пациентов (точка T0)

	АсАТ	АлАТ	Моча	Креат.	СРБ	Об.бил.	ОБ	Миогл.
LQ	17,55	18,00	5,15	79,15	1,66	10,75	58,30	53,70
Me	22,20	24,10	6,10	90,50	3,33	13,00	61,10	64,30
UQ	28,95	35,65	8,80	113,00	7,10	19,05	64,80	107,00

Исходные значения биохимических параметров группы находились в пределах нормальных значений. Динамика изменений мочевины и креатинина представлена в таблицах 6 и 7, на рис. 2.

ТАБЛИЦА 6.

Динамика мочевины в ходе операции и раннего послеоперационного периода

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Мочевина, ммоль/л (норма до 8,3 ммоль/л)						
Min	3,00	3,80	2,80	2,90	3,20	4,80
Max	26,10	26,20	26,40	26,50	27,20	23,10
LQ	5,15	5,23	5,15	5,60	5,90	6,90
Me	6,10	6,45	6,50	6,55	7,10*	9,30*
UQ	8,80	9,35	9,35	9,95	9,95	13,10

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.

ТАБЛИЦА 7.

Динамика креатинина в ходе операции и раннего послеоперационного периода

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Креатинин, мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л)						
Min	50,80	52,70	51,40	56,40	56,40	60,90
Max	836,10	837,70	784,10	834,50	747,60	462,30
LQ	79,15	78,38	78,20	84,80	89,55	91,80
Me	90,50	94,30	89,20	103,10*	106,90*	134,70*
UQ	113,00	111,60	111,35	121,43	145,15	171,20

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.

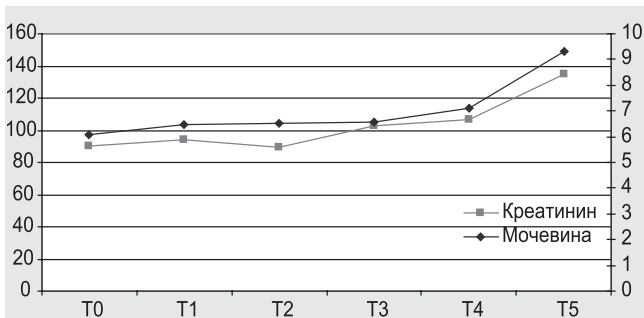


РИС. 2.

Динамика мочевины и креатинина в ходе операции и раннего послеоперационного периода.

В ходе операции практически не наблюдается изменений в уровнях таких маркеров функции почек, как мочевина и креатинин. В ранний послеоперационный период наблюдается статистически значимый рост обоих показателей.

По результатам полученных значений креатинина был выполнен расчет рСКФ (MDRD) и выполнен ее анализ (таблица 8, рис. 3).

ТАБЛИЦА 8.

Динамика рСКФ в ходе операции и раннего послеоперационного периода, мл/мин./1,73 кв.м

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Min	6,95	6,94	7,49	6,97	7,91	13,77
Max	155,56	149,11	153,47	137,88	137,88	128,81
LQ	65,27	65,20	68,03	58,73	46,72	40,29
Me	79,21	77,24	79,55	68,59*	65,91*	48,00*
UQ	92,62	92,54	93,11	85,19	80,24	82,21

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.

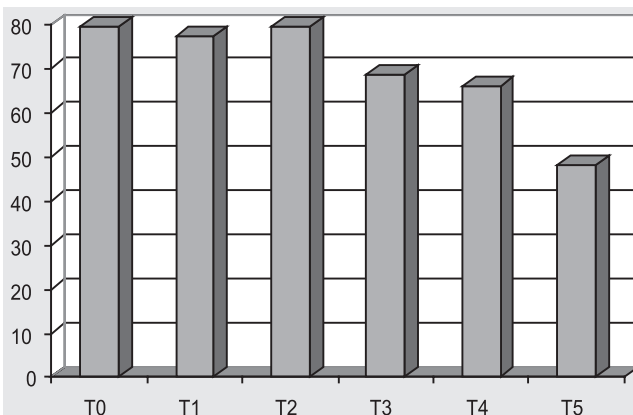


РИС. 3.

Динамика рСКФ в ходе операции и раннего послеоперационного периода.

В начале операции, а также во время искусственного кровообращения не выявлено значимого изменения рСКФ, в то же время, к концу операции (точка T3) и в ранний послеоперационный период отмечается статистически значимое снижение рСКФ.

На всех интраоперационных этапах, а также в раннем послеоперационном периоде было выполнено определение скорости диуреза. Данные динамики скорости диуреза (мл/минуту) представлены в таблице 9.

ТАБЛИЦА 9.

Скорость диуреза, мл/мин.

	T1	T2	T3	T4	T5
LQ	0,32	0,81	1,00	1,38	0,83
Me	0,61	1,4*	1,67*	1,79*	1,19*
UQ	1,17	1,93	2,35	2,14	1,55

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0.

ТАБЛИЦА 10.

Распределение пациентов по критериям RIFLE в интра- и ранний послеоперационный периоды

	Риск ($\text{pСКФ} > 25\%$)	Повреждение ($\text{pСКФ} > 50\%$)	Недостаточность ($\text{pСКФ} > 75\%$)
T3	4	0	0
T4	7	1	0
T5	15	2	1

Было выявлено статистически значимое повышение скорости диуреза в ходе проведения искусственного кровообращения и на всех последующих этапах относительно начала операции (точка T1). В то же время, отмечается тенденция к снижению скорости диуреза в период 16–20 часов после операции (точка T5). Проведенный корреляционный анализ не выявил корреляционной связи между скоростью диуреза и рСКФ на всех этапах исследования.

Используя критерии RIFLE, все пациенты были оценены на наличие признаков острого повреждения почек в интра- и ранний послеоперационный периоды. Результаты анализа представлены в таблице 10.

Таким образом, у 19 пациентов (41,3%) были диагностированы признаки ОПП.

С целью исследования новых маркеров повреждения почек был выполнен анализ уровня нейтрофильного липокалина в моче у всех исследуемых пациентов. Полученные данные представлены в таблице 11 и на рис. 4.

ТАБЛИЦА 11.

Динамика липокалина в ходе операции и раннего послеоперационного периода, нг/мл (норма до 105 нг/мл)

	T0	T1	T3	T4	T5	T5
LQ	8,40	5,33	12,90	17,43	14,60	13,77
Me	15,20	9,40	69,40*	58,85*	32,35#	128,81
UQ	29,10	24,85	766,70	292,30	55,85	40,29

Примечание: * - $p < 0,001$ относительно точки T0,
- $p < 0,02$ относительно точки T0.

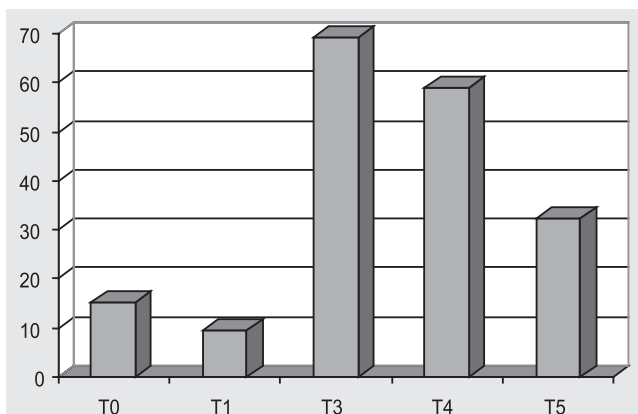


РИС. 4.

Динамика нейтрофильного липокалина в ходе операции и раннего послеоперационного периода.

ТАБЛИЦА 12.

Диагностическая ценность нейтрофильного липокалина

Параметр	Значение	
Отношения шансов (OR)	178,89	
Чувствительность (SE)	74%	
Специфичность (SP)	72%	
Положительно предсказанные значения (PPV)	61%	
Отрицательно предсказанные значения (NPV)	82%	
Площадь под кривой «чувствительность-специфичность» (AUC)	0,71	$p < 0,02$

Результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении уровня нейтрофильного липокалина в моче в конце операции и первые 4–6 часов после операции ($p < 0,001$). В дальнейшем идет постепенное снижение уров-

ня нейтрофильного липокалина, но через 16–20 часов после операции уровень продолжает быть статистически значимо выше, чем в исходной точке. В точке T3 47,8% пациентов имеют повышенное значение нейтрофильного липокалина (больше уровня 105 нг/мл), а в точках T4 и T5 – 28,3% и 15,2% соответственно. При этом, значения креатинина и мочевины продолжают оставаться на прежнем уровне.

Для определения свойств липокалина как маркера ОПП было проведено вычисление чувствительности, специфичности, отношения шансов, площади под кривой «чувствительность-специфичность», данные представлены в таблице 12.

Нейтрофильный липокалин мочи как маркер повреждения почек показал себя как хороший классификатор, с высокой чувствительностью и специфичностью. Уровень отношения шансов, равный 178,89, характеризует нейтрофильный липокалин мочи как маркер, сильно ассоциированный с развитием ОПП в интра- и ранний послеоперационный периоды.

Заключение

Острое повреждение почек у пациентов при выполнении кардиохирургических операций на сердце с искусственным кровообращением развивается более чем у 40% пациентов уже на интраоперационном этапе. Нейтрофильный липокалин мочи повышается раньше, чем традиционные маркеры повреждения почек (мочевина и креатинин). К моменту повышения креатинина и мочевины уровни нейтрофильного липокалина мочи снижаются, но не достигают нормальных значений у пациентов, не потребовавших использования заместительной почечной терапии. Нейтрофильный липокалин как новый маркер повреждения почек показал себя как хороший маркер развития ОПП, с высокой чувствительностью и специфичностью.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis. 2002. V. 39. P. 930-936.
2. Kaufman J., Dhakal M., Patel B. et al. Community-acquired acute renal failure. Am J Kidney Dis. 1991. V. 17. P. 191-198.
3. Provenchere S., Plantefevre G., Hufnagel G. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. Anesth Analg. 2003. V. 96. P. 1258-1264.
4. Mehta R.L. Acute renal failure and cardiac surgery: marching in place or moving ahead? J Am Soc Nephrol. 2005. V. 16. P. 12-14.
5. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Cohen J.J., Harrington J.T. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med. 1983. V. 74. P. 243-248.
6. Liano F., Junco E., Pascual J., Madero R., Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int. 1998. V. 53. P. 16-24.
7. Levey A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int. 1990. V. 38. P. 167-184.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

GRA	Гранулоциты	Min	Минимальное значение
HCT	Гематокриты	MON	Моноцит
LQ	Нижний квартиль (25%)	PLT	Тромбоциты
LYM	Лимфоциты	RBC	Эритроциты
M	Среднее (арифметическое) значение	SD	Стандартное отклонение
Max	Максимальное значение	UQ	Верхний квартиль (75%)
Me	Медиана	WBC	Лейкоциты