

ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ



Исмаилов Сайдимурод Ибрагимович^{1,2}, Хайдаров Алишер Эркинович^{1,2}, Собиров Дониёр Муроджанович¹, Халикулов Хусан Газиханович^{1,2}, Мардонов Жамшид Нормуротович^{1,2}, Махмудов Кодир Олтинбоевич^{1,2}, Аманов Бахром Бахадирович^{1,2}, Абдуллаева Мохима Абдуллаевна^{1,2}, Очилов Жахонгир Улугбек угли^{1,2}, Мирзаев Хондамир Алишер угли^{1,2}

1 - ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени акад. В.Вахидова», Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЮРАК ОПЕРАЦИЯЛАРИДА ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА БУЙРАКЛАРНИНГ ЎТКИР ШИКАСТЛАНИШИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ТЕРАПЕВТИК КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ИМКОНИЯТЛАРИ

Исмаилов Сайдимурод Ибрагимович^{1,2}, Хайдаров Алишер Эркинович^{1,2}, Собиров Дониёр Муроджанович¹, Халикулов Хусан Газиханович^{1,2}, Мардонов Жамшид Нормуротович^{1,2}, Махмудов Кодир Олтинбоевич^{1,2}, Аманов Бахром Бахадирович^{1,2}, Абдуллаева Мохима Абдуллаевна^{1,2}, Очилов Жахонгир Улугбек угли^{1,2}, Мирзаев Хондамир Алишер угли^{1,2}

1 - ДМ «Академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази», Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

DIAGNOSIS AND THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC CORRECTION OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN EARLY-AGED CHILDREN DURING HEART OPERATIONS

Ismailov Saydimurad Ibragimovich^{1,2}, Khaydarov Alisher Erkinovich^{1,2}, Sobirov Doniyor Murodjanovich¹, Khalikulov Khusan Gazixanovich^{1,2}, Mardonov Jamshid Normurotovich^{1,2}, Makhmudov Kodir Oltinboyevich^{1,2}, Amanov Bakhrom Bakhadirovich^{1,2}, Abdullaeva Mokhimna Abdullaevna^{1,2}, Ochilov Jakhongir Ulugbek ugli^{1,2}, Mirzaev Khondamir Alisher ugli^{1,2}

1- State Institution “Republican specialized scientific – practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov”, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2- Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: akhaydarov@mail.ru

Резюме. Сўнги йилларда туғма юрак нуқсонлари бўлган ёш болаларда сунъий қон айланиш шароитида амалга оширилган юрак жарроҳлиги кардиожарроҳлик фаолияти орасида этакчи ўринни эгаллаганлигини ва ўткир буйрак шикастланиши кўринишидаги кенг тарқалган асоратлар асосий сабаблардан бири эканлигини ҳисобга олсак. бутун дунёда, шу жумладан Ўзбекистонда ҳам ногиронлик ва эрта ёшдаги болалар ўлими. Адабиётда ушбу аралашувлар учун операциядан кейинги ўлим кўрсаткичлари 20 дан 100% гача бўлган. Мақолада буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш асосида кардиожарроҳликдан сўнг болаларда АКИни операциядан кейинги даволаш натижалари келтирилган. Кичкина болаларда нефро- ва кардиотропик комбинацияланган терапия пайтида буйрак дисфункцияси белгиларини эрта операциядан олдин қўллаш даволаш самарадорлигига, мураккаб операциялар натижаларини яхшилашга таъсир қилади.

Калит сўзлар: туғма юрак нуқсонлари, ўткир буйрак шикастланиши, хавф омиллари, юрак этишмовчили-

Abstract. Considering that in recent years, cardiac surgeries performed under artificial circulation in young children with congenital heart defects occupy a leading position among cardiac surgical activity, and a frequently encountered complication in the form of acute kidney injury is one of the main causes of disability and mortality in young children worldwide, including in Uzbekistan. The literature provides indicators of perioperative mortality for these interventions ranges from 20 to 100%. The article presents the results of postoperative treatment of AKI in children after cardiac surgery based on early diagnosis of renal dysfunction. Early perioperative use of renal dysfunction markers in combined nephro- and cardiotropic therapy in young children affects the effectiveness of treatment, improving the outcomes of complex operations.

Keywords: congenital heart defects, acute kidney injury, risk factors, heart failure, glomerular filtration rate, cystatin C, creatine, peritoneal dialysis.

На сегодняшний день острое почечное повреждение (ОПП) является актуальной проблемой в хирургии врожденных пороков сердца (ВПС) и остается одним из наиболее распространенных осложнений среди госпитальной нозологии [2]. Распространенность периперативного ОПП варьируется в среднем от 3 до 45 %, при этом частота ранней госпитальной смертности в популяции таких больных значительно возрастает по сравнению с детьми без кардиохирургически-ассоциированного почечного повреждения [1-5, 10]. Повышенный риск развития ОПП сопряжен с тем, что проведение кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК) и окклюзии аорты (ОА) приводит к нарушению кровотока и ишемии почек, системному воспалению и окислительному стрессу [7]. Кроме того, к дополнительным факторам, способствующим развитию ОПП, относят анатомо-функциональную незрелость нефронов почек у новорожденных и грудных детей, низкая величина клубочковой фильтрации, сниженный сердечный выброс, артериальная гипотензия, а также необходимость применения в более высоких дозах инотропных препаратов [8]. В современной клинической практике оценка тяжести и диагностика ОПП традиционно осуществляется в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), по классификациям RIFLE (2004) и AKIN (2007) [9]. Предложенные критерии KDIGO широко используются врачами различных специальностей: реаниматологами, нефрологами, сердечно-сосудистыми хирургами и другими.

В последние годы улучшились исходы операций за счет усовершенствования хирургической техники и увеличения количества операций, значительно оптимизировались протоколы анестезиологического пособия и интенсивной терапии, а также принципы ранней диагностики периперативных осложнений, особенно у детей раннего возраста. На сегодняшний день кардиоанестезиологов-реаниматологов интересует персонализированный подход к комплексному лечению почечных дисфункций в периперативном периоде и составление стратегических протоколов ведения на основе стадий заболевания, степени повреждения по данным ультразвуковой диагностики и так называемых ренальных маркеров.

В клинической практике для оценки функции почек при ОПП наиболее широко используется креатинин сыворотки крови (сКр) и рассчитанные на его основе скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) или клиренс креатинина (ККр). Следует отметить, что креатинин — зависимый и вариабельный показатель, не позволяющий дифференцировать в раннем после-

операционном периоде дисфункцию почек и её повреждение [4]. В периперационном периоде наиболее эффективным и надежным способом верификации структурно-функциональных нарушений почек и определения клинических исходов являются ренальные биомаркеры.

Стоит отметить, что к настоящему времени предложено несколько десятков различных методов оценки почечной дисфункции, но из-за сложности и дороговизны подавляющее большинство из них не вошло в широкую педиатрическую практику [16]. Стало актуальным исследование точности и надежности новых маркеров при оценке степени повреждения почек, и возможность их применения на практике. Их наличие может не только помочь в прогнозировании развития ОПП, но и предсказать тяжесть заболевания. Поскольку валидация этих биомаркеров быстро продвигается вперед, предполагается объединить функциональные биомаркеры и биомаркеры повреждения канальцев для улучшения диагностического подхода в ОПП.

После выявления пациентов с высоким риском можно попытаться нивелировать факторы риска, оптимизировать интенсивную терапию и использовать эффективные инотропные препараты для улучшения стабильности гемодинамики.

В нашем исследовании мы акцентировали внимание на двух ранних и чувствительных маркерах, ответственных за канальцевый и клубочковый механизмы почечных нарушений: плазменном цистатине С (s-CysC) и липокалине, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой мочи (u-NGAL) [8-10]. На сегодняшний день вовлеченность данных показателей в патогенетические процессы при периперационной ОПП доказана, но отсутствует единое мнение о целесообразности их применения в определении прогноза у детей в разных стадиях повреждения [11, 12].

Согласно литературным данным, s-CysC — это ингибитор цистеиновых протеаз, который вырабатывается во всех ядродержащих клетках, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется и не реабсорбируется, а метаболизируется в канальцах. Кроме того, cyst-C является наиболее надежным индикатором сохранности почечной функции, являющийся более чувствительным показателем понижения СКФ, чем креатинин, что позволяет считать его эффективным диагностическим критерием ОПП даже при нормальном уровне креатинина в крови [16].

Другой прогностический маркер — u-NGAL, является одним из наиболее подробно изученных биомаркеров для выявления почечной дисфункции и спо-

собствует благоприятному исходу при выявлении ранней ОПП. Это маркер тубулярного повреждения, который легко обнаруживается после повреждения почки [13]. Плазменный NGAL поступает как из экстраренальных органов, так и из поврежденных почек, в то время как u-NGAL в основном поступает из эпителиальных клеток дистального отдела нефрона. Также было показано, что u-NGAL является отличным ранним предиктором развития ОПП как в неонатальной, так и в педиатрической популяции после ИК, предсказывая ОПП в течении 2 часов после окончания операции [13].

Периоперативное измерение показателей s-CysC и u-NGAL явилось важной частью клинической оценки почечной функции у детей раннего возраста и позволило своевременно и точно диагностировать ОПП, а также выбрать верную тактику лечения, включающая в себя стабилизацию основного заболевания и устранение факторов, оказывающих негативное влияние на функцию почек.

Необходимо отметить, что в комплекс лечебно-профилактических мер для медикаментозного лечения обычно входят препараты с нефропротективным и кардиопротекторным действием. Лечение должно быть направлено на поддержание сердечного выброса с нормализацией артериального давления (АД), улучшение почечной перфузии, снижение протеинурии, устранение анемии и гиперурикемии, удаление избыточной жидкости, поддержание кислотно-щелочного баланса крови, нормализация электролитов [5].

Не вызывает сомнений, что разработка и внедрение принципов ранней диагностики ОПП после коррекции сложных ВПС у детей требует комплексного подхода и решения ряда новых для анестезиологии-реаниматологии задач. Прежде всего, сложная гемодинамическая ситуация, характерная для ВПС, предъявляет особые требования к общей анестезии и интенсивной терапии [7].

Это и определило цель данного исследования: выявить все потенциальные факторы развития почечной дисфункции у детей раннего возраста с ВПС, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам и подтвердить значимость динамической оценки плазменного s-CysC и u-NGAL в прогнозировании периоперационного ОПП и, следовательно, оптимизировать стратегию комплексного лечения данного осложнения.

Материал и методы. Исследования проводились в отделении кардиоанестезиологии и кардиореанимации в период с 1 января 2021 до 31 марта 2023 г., на базе отделения хирургии ВПС № 1 и клинико-диагностической лаборатории ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова». В исследование включены 105 детей в возрасте от 8 дней рождения до 32 мес. (Me – 17 мес.), с различными видами ВПС, оперированных в условиях ИК и ОА. Проспективно оценивались следующие клинические показатели: возраст, масса тела, категория больных по RACHS-1, длительность анестезии и операции, время ИК и ОА, продолжительность инотропной терапии, гипотермия, интраоперационная кровопотеря.

Для диагностики ОПП в раннем послеоперационном периоде использовали почасовой диурез, рост мочевины и креатинина, показатели s-CysC и u-NGAL,

биохимический анализ крови, наличие больших доз диуретиков, микроальбуминурию, а также для периоперативной оценки состояния внутренней сердечной гемодинамики — данные эхокардиографических исследований (аппарат GE Logic 9, США).

Определение содержания биомаркеров проводилось в несколько этапов методом иммуноферментного анализа крови с использованием коммерческих наборов на иммунологическом анализаторе “Wondfo” (Китай): в плазме измерены cyst-C (“Finicare”, Китай), в моче — NGAL (“Finicare”, Китай).

Все операции проводились в условиях ИК (модель Advanced Perfusion System 1, Terumo, Japan) и холодовой кардиopleгии (КП). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Использовались непараметрические критерии. Значения были представлены в виде медианы (Me) ± стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия χ^2 и критерия Манна-Уитни для средних величин. Поиск клинических факторов риска был проведен с помощью определения риска развития ОПП, определения p-value. К критериям включения в данном исследовании были: а) возраст от рождения до 36 мес; б) наличие различных видов ВПС; в) проведение хирургического вмешательства в условиях ИК и КП.

Во время исследования применялся методологический подход, который включал: устранение факторов, оказывающих негативное влияние на органную дисфункцию, терапия декомпенсированных состояний, коррекция метаболического ацидоза, достижение нормоволемии, обеспечение стабильности гемодинамики и респираторной поддержки, уменьшение потребности миокарда в кислороде и улучшение функции органов-мишеней.

Для лечения острой сердечной недостаточности использовались инотропные препараты, что приводило к увеличению сердечного выброса (СВ), индекса ударной работы левого (ИУРЛЖ) и правого желудочка (ИУРПЖ), снижению общего легочного сопротивления (ЛГ) и уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Улучшающими миокардиальную сократимость являются такие инотропные агенты, как адреналин, добутамин, милринон, а при необходимости с явлениями олигоанурии и выраженных застойных явлениях применялся перитонеальный диализ (ПД).

Обсуждение результатов исследования: Частота развития ОПП у детей раннего возраста в общей группе (n=105) составила 40,9% (n=43).

ОПП 1 стадии диагностирована у 14,2% (n=15) детей, ОПП 2 стадии у 16,2% (n=17), ОПП 3 стадии 10,5% (n=11) пациентов. ПД проводилась у 11,4% (n=12) детей (**табл.1**).

Частота развития ОПП после радикальных коррекций ТМС составила 60% (n=5), ОАС - 100% (n=1), АЛА 50% (n=2), ТФ - 54,6% (n=6), ТАДЛВ - 75% (n=6), ЧАДЛВ - 50% (n=2), АВК - 80 % (n=4), ДОМС от ПЖ - 83,2% (n=5), ДМЖП - 8,4% (n=4), комбинированные операции 35,7% (n=5). Потребность в ПД после коррекции ТМС - 40% (n=2), после ОАС - 100% (n=1), после ТФ - 25% (n=3), после ТАДЛВ - 25% (n=2), после АВК - 20% (n=1), после ДМЖП - 2,1%

(n=1), после комбинированных операций — 14,3% (n=2).

У большинства детей раннего возраста были выявлены такие факторы риска развития ОПП как младший возраст, исходная выраженная сердечная недостаточность, кардиотоническая поддержка до операции, сложный тип операции, длительное ИК и ОА, синдром малого сердечного выброса, инотропная и вазопрессорная терапия в раннем послеоперационном периоде, гиперлактатемия.

После кардиохирургических операций у детей, в послеоперационном периоде в несколько этапах были

определены концентрации s-CysC и u-NGAL (рис.1 и 2).

Согласно рис.1, на ранних этапах нахождения в отделении реанимации (2 и 3 этапы) более высокие значения cyst-C выявлялись у детей с ТМС, ОАС, ТФ, ТАДЛВ, АВК (p=0,001) и при гиперлактатемии, в то время как наименьшие концентрации имели место при септальных дефектах (p=0,27). Было обнаружено, что уровень s-CysC в динамике начинает возрастать у когортных пациентов (p<0,05), указывая на ранние признаки почечной дисфункции, и при этом не коррелируя с показателями сывороточного креатинина, которая остается незначительно измененным.

Таблица 1. Частота развития острого повреждения почек после различных типов кардиохирургических вмешательств, выполненных у детей раннего возраста, n = 105

Тип операции	n, (% в структуре всех операций)	ОПП I n, (%) при данном типе операций	ОПП II n, (%) при данном типе операций	ОПП III n, (%) при данном типе операций	ПД n, (%) при данном типе операций
ТМС	5 (4,8%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)
ОАС	1 (0,9%)	-	-	1 (100%)	1 (100%)
АЛА	4 (3,8%)	1 (25%)	1 (25%)	-	-
ТФ, с.ф.	11 (10,5%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)
ТАДЛВ	8 (7,6%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)
ЧАДЛВ	4 (3,8%)	1 (25%)	1 (25%)	-	-
АВК, п.ф.	5 (4,8%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)
ДОМС от ПЖ.	6 (5,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (16,6%)	-
ДМЖП	47 (44,8%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Комбинированные	14 (13,3%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)
Всего	105 (100%)	15 (14,2%)	17 (16,2%)	11 (10,5%)	12 (11,4%)

Примечание: ТМС–транспозиция магистральных сосудов, ОАС–общий артериальный ствол, АЛА–атрезия легочной артерии, ТФ–тетрада Фалло, ТАДЛВ–тотальный аномальный дренаж легочных вен, ЧАДЛВ–частичный аномальный дренаж легочных вен АВК–артиоventрикулярный канал; ДОМС–двойное отхождение магистральных сосудов; ДМЖП–дефект межжелудочковой перегородки

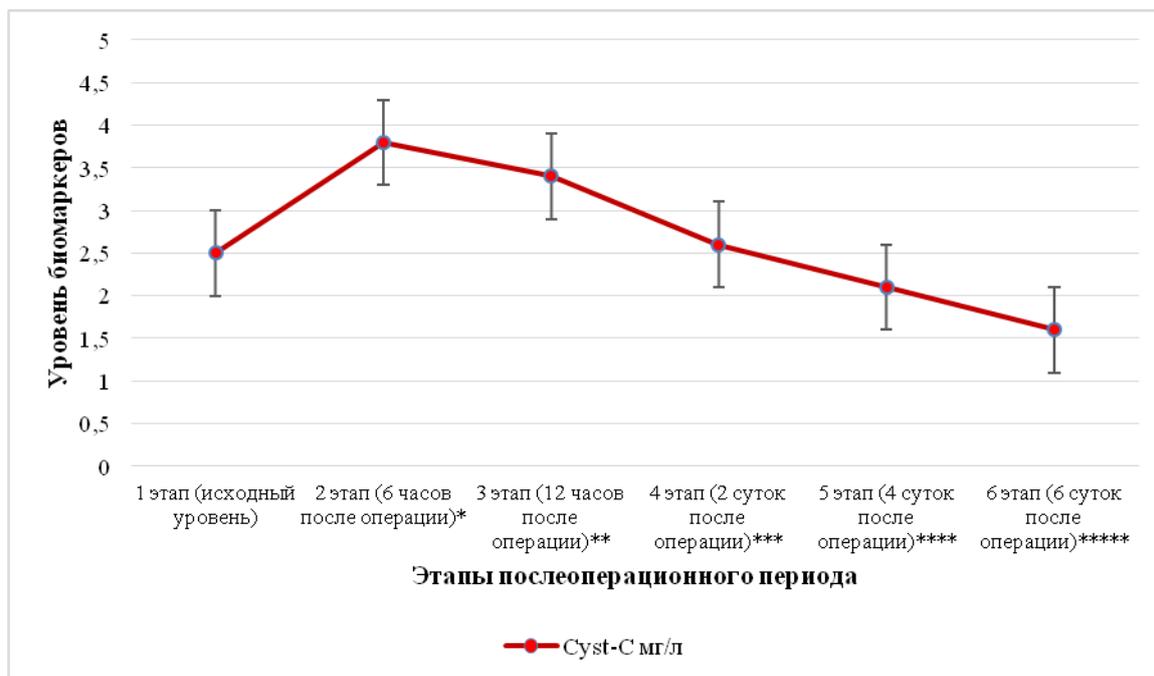


Рис. 1. Динамика s-Cys-C после кардиохирургических операций с ИК
Достоверность разницы показателей на этапах лечения (p<0,05): * - в сравнении с 1 этапом, ** -со 2 этапом, *** - с 3 этапом, **** - с 4 этапом, ***** - с 5 этапом

На более поздних этапах (4 и 5 этапы) уровень сывороточного креатинина начинает повышаться, в то время как значения s-CysC уже достигли пиковых значений, свидетельствующего также о наличии поврежденных участков паренхимы почек и манифестации заболевания.

Такую же картину мы наблюдаем и с показателями u-NGAL (рис.2), которая значительно повысилась на ранних этапах (2 и 3 этапы) пребывания в отделении

реанимации ($p < 0,05$). Это, в свою очередь, определенно указывает на нарастающие признаки ОПП, подтверждающая клинической картиной, хотя при этом плазменный креатинин только на 4 и 5 этапах заметно начинал повышаться. Содержание u-NGAL резко возросло со снижением часового диуреза у более сложных пороков, с выраженной сердечной недостаточностью, низким сердечным выбросом, высокими дозами катехоламинов ($p = 0,05$).

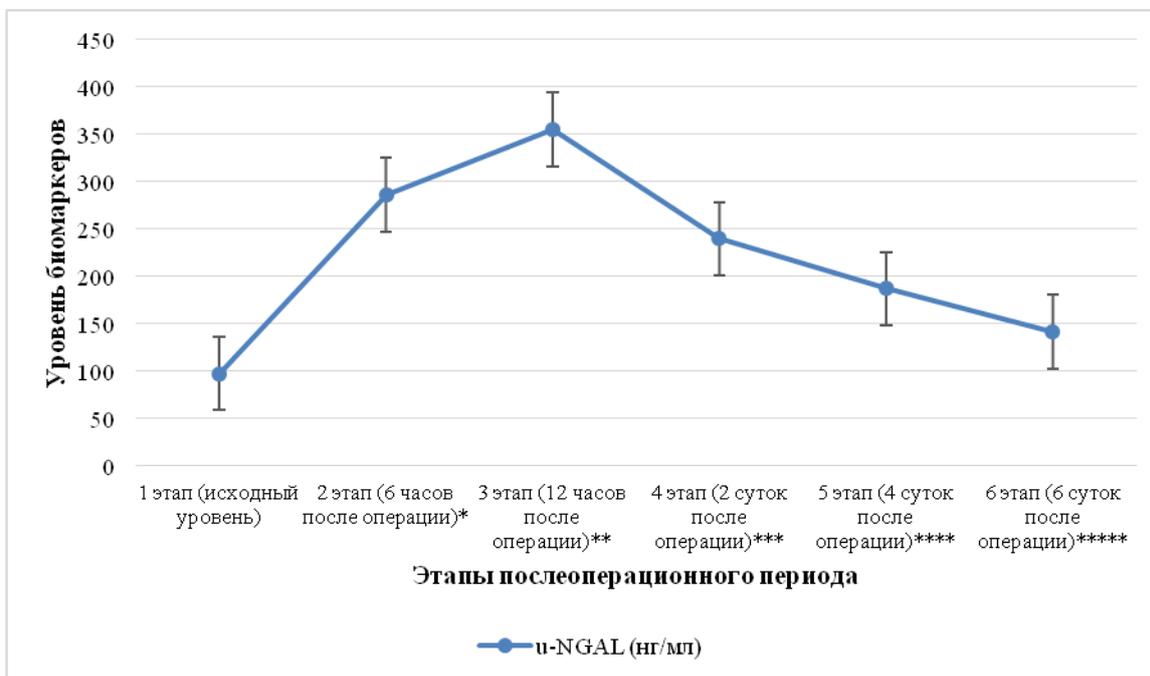


Рис. 2. Динамика u-NGAL после кардиохирургических операций с ИК

Достоверность разницы показателей на этапах лечения ($p < 0,05$): * - в сравнении с 1 этапом, ** - со 2 этапом, *** - с 3 этапом, **** - с 4 этапом, ***** - с 5 этапом

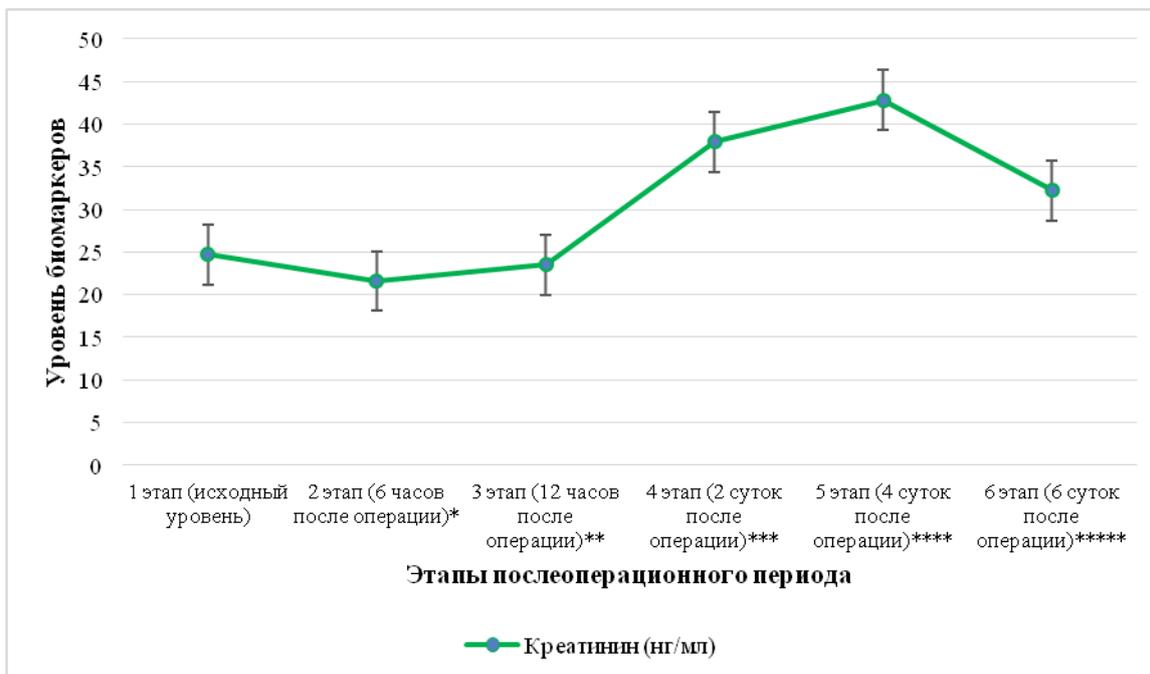


Рис. 3. Динамика u-NGAL после кардиохирургических операций с ИК

Достоверность разницы показателей на этапах лечения ($p < 0,05$): * - в сравнении с 1 этапом, ** - со 2 этапом, *** - с 3 этапом, **** - с 4 этапом, ***** - с 5 этапом

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели пациентов на этапах обследования

Показатель	1 этап (исход)	2 этап (6 ч п/о)	3 этап (12 ч п/о)	4 этап (2 сут.)	5 этап (4 сут.)	6 этап (6 сут.)	p
Гемодинамические показатели							
АДср, мм.рт.ст.	65,4±0,31	58,8±0,47*	61,3±0,52	59,8±0,29**	65,4±0,60**	67,8±0,33**	<0.05
ЧСС, уд. в мин	123,4±1,59	143,0±1,60*	140,2±1,35*	133,1±1,42	124,3±1,77*****	122,8±1,36**	
ЦВД, мм.рт.ст.	10±2	16±3*	14±5*	14±4*	12±3**	10±2**	
СИ, л/мин/м ²	1,85±0,4	2,2±0,4	2,05±0,8	2,6±0,7	2,75±0,7	2,53±0,6	
УИ, мл/кг/м ²	30±12	34±11	36±11*	38±11*	35±11*	37±11*	
ФВ ЛЖ, %	53±10	56±13	58±10	61±13*	60±10*	62±13*	
ОПСС, дин/с/см ³	1139±181	1055±302	942±181*	1013±302	874±105*****	971±161*****	
ОЛСС, д/мин/м ²	118±35	107±30	112±28	109±26	104±32	101±31*	
ИУРЛЖ, гм/уд/м ²	32,9±8,2	30,5±7,6	27,4±5,3*	33,1±6,9***	34,5±9,1***	35,9±8,7***	
ИУРПЖ, гм/уд/м ²	4,17±0,51	3,23±0,72	4,97±0,68	5,18±0,44*	6,03±0,79***	5,22±0,32**	
Биохимические показатели							
Креатинин (мкмоль/л)	24,7±1,07	21,6±0,83*	23,5±2,15*	37,9±1,81**	42,8±1,63***	32,2±0,73*****,**	<0.05
Микроальбуминурия (мг/л)	90,2±17,20	109,2±26,35*	198,4±29,14*	141,5±45,0**	116,1±31,87**	73,24±1,87*,*****,****	
СКФ, мл/мин/1.73м ²	73,4±5,2	73,2 ± 4,6 **	71,6 ± 2,5**	88,4 ± 3,9***	96,5 ± 4,7 ***	101,2±3,3 ***	
Гиперлактатемия, > 3.0 ммоль/л	2,7± 0,21	3,9±0,13 *	4,8±0,27*	3,3±0,19***	2,6±0,16 ***	7,7±0.13 *****,**	

Примечание: Достоверность разницы показателей на этапах лечения (p<0,05): * - в сравнении с 1 этапом, ** - со 2 этапом, *** - с 3 этапом, **** - с 4 этапом.

Сокращения: АДср – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЦВД – центральное венозное давление, СИ – сердечный индекс, УИ – ударный индекс, ФВ – фракция выброса, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление, ИУРЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка, ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для факторов риска

Параметры	ОШ (95%)	p
Возраст < 1 года.	2,963 (1,705-4,264)	p<0,005
Масса < 5 кг	5,157 (2,191-6,213)	p=0,04
Шкала RASCH-1: Категория 3 и выше	3,048 (2,018-5,302)	p<0,001
Анестезии > 240 мин	1,589 (1,313-2,982)	p<0,005
Операция > 180 мин	2,906 (1,145-3,105)	P=0,002
ИК > 60 мин	2,17 (1,788-3,461)	p<0,001
ОА > 30 мин	4,365 (2,320-5,985)	p<0,001
Гипотермия < 35 °С	1,238 (1,015-2,366)	p<0,05
Инотропы > 3 дней	4,574 (2,889-6,243)	p<0,05
Гиперлактатемия, ммоль/л	2,306 (1,65-3,778)	p<0,05
Интраоперационная кровопотеря, мл	2,240 (1,128-3,376)	p<0,05
s-CysC	2,306 (1,65-4,928)	p<0,001
u-NGAL	3,718 (1,92- 5,653)	p<0,001

Примечание: RASCH-1 - Risk adjustment for congenital heart surgery, ИК – искусственное кровообращение, ОА – окклюзия аорты, s-CysC – плазменный цистатин С, u-NGAL – липокалин, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой мочи

Кроме того, согласно нашим наблюдениям на начальных этапах было отмечено нормальные показатели креатинина в крови (рис.3), хотя значения s-CysC и u-NGAL уже ранних этапах исследования оказались значимыми у детей, отождествляемая с клиническими проявлениями различных степеней сердечной и почечной недостаточности, что требовало раннее начало корректирующих терапевтических подходов к лечению данных осложнений (p<0,05).

Таким образом, в проведенной работе, показатели s-CysC и u-NGAL представились как ранние чувствительные маркеры почечного повреждения у детей раннего возраста, опережая по динамическим изменениям показатели плазменного креатинина.

Кроме того, анализируя соотношения комбинированных маркеров было выявлено, что сильные корреляции продемонстрированы в парах s-CysC–u-NGAL, (r=0,754, p=0,001), NGAL–младший возраст

($r=0,871$, $p=0,005$), а s-cysC–креатинин показал слабую корреляцию в исследуемой группе ($r=0,469$, $p=0,05$). В зависимости от продолжительности целенаправленной терапии в ОРИТ у детей, основанная на динамических значениях измеряемых маркеров s-CysC и u-NGAL, в позднем послеоперационном периоде отмечалась положительная тенденция к улучшению функции правых и левых отделов сердца (табл.2), что отразилось и на их значениях ($p<0,05$).

Согласно приведенному анализу, у детей в период лечения в данной группе преобладала левожелудочковая сердечная недостаточность (СН), в то время как у детей с правожелудочковой СН – применялся ПД. Стабилизация сердечных показателей ассоциировалось с гемодинамически значимым увеличением доз катехоламинов, улучшением глобальной сократимости миокарда, что коррелировало со сниженными концентрациями CysC и u-NGAL в данной группе на этапах исследования ($p<0,05$). За период исследования неблагоприятные события в виде трансформации почечной дисфункции в более тяжелые стадии ОПП наблюдались у 14 детей, у 3 детей с почечной дисфункцией из 3 стадии ренальных нарушений обратно регрессировала в 1-ю. Повторное поступление из отделения в ОРИТ с признаками сниженного часового диуреза было в 4 случаях (2,8%), повторного проведения ЗПТ (ПД) не было. Показатель летального исхода в группе наблюдения составил 5,7% ($n=6$).

Наряду с клинико-лабораторными методами диагностики, для выявления факторов риска развития почечной дисфункции у детей раннего возраста определялись различные параметры, включенные в однофакторный логистический регрессионный анализ с определением Относительного Шанса (ОШ) наступления явлений ОПП (табл. 3). Полученные результаты подтвердили статистическую значимость следующих предикторов: младший возраст, исходная выраженная сердечная недостаточность, кардиотоническая поддержка до операции, высокие баллы по шкале RASCH, длительное ИК и ОА, инотропная и вазопрессорная терапия в раннем послеоперационном периоде при синдроме малого сердечного выброса, гиперлактатемия, интраоперационная кровопотеря. Следует отметить, что увеличение концентрации s-CysC на 2,8 мг/мл и u-NGAL на 50 нг/мл ассоциировано с возрастанием ОШ до 2,31 (1,65-3,38) и 3,72 (1,92- 4,53), соответственно.

Обсуждение. В проведенном исследовании изучено диагностическое значение уровней плазменного цистатина С (s-CysC) и липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (u-NGAL), в раннем выявлении острого почечного повреждения (ОПП) у детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств. Результаты показали, что концентрации s-CysC и u-NGAL в раннем послеоперационном периоде (на 2-м и 3-м этапах наблюдения) были значительно повышены по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$), что позволяет использовать их как ранние и чувствительные маркеры почечной дисфункции. В отличие от плазменного креатинина, который достигал заметного увеличения только на 4-м и 5-м этапах наблюдения, уровни s-CysC и u-NGAL показали значительное повышение уже на ранних стадиях, что свидетельствует об их способности выявлять начальные из-

менения в почечной функции до клинической манифестации повреждений [2, 6].

Анализ корреляционных связей показал сильную корреляцию между s-CysC и u-NGAL ($r=0,754$, $p=0,001$), что подчеркивает их согласованность как маркеров почечной дисфункции и позволяет предполагать возможность использования этих биомаркеров в комбинации для более точной оценки риска ОПП. Эти результаты подтверждаются данными других исследований, указывающими на высокую корреляцию между s-CysC и u-NGAL при ОПП у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства, с использованием искусственного кровообращения (ИК) и аортальной окклюзии (ОА) [3, 9, 14]. Кроме того, корреляция u-NGAL с младшим возрастом ($r=0,871$, $p=0,005$) подтверждает данные о высокой уязвимости почек в неонатальном и младенческом периодах, что также было подтверждено рядом авторов, выявивших возрастные различия в чувствительности почечной ткани к ишемическому и токсическому повреждению [10, 13].

Результаты логистического регрессионного анализа указали на статистическую значимость уровней s-CysC и u-NGAL как факторов риска развития ОПП, увеличивающих относительный шанс неблагоприятных исходов до 2,31 (1,65-3,38) и 3,72 (1,92-4,53) соответственно при превышении пороговых значений 2,1 мг/л для s-CysC и 285 нг/мл для u-NGAL ($p<0,001$). Это совпадает с выводами исследования Manuel V. et al. (2022), где комбинация s-CysC и u-NGAL была названа важнейшими факторами риска для долгосрочного прогноза при ОПП у детей после ИК [15]. В свою очередь, Meena J. et al. (2023) подтвердили, что раннее выявление этих маркеров позволяет снизить риск тяжелых последствий ОПП за счет своевременной коррекции лечения, что соответствует результатам настоящего исследования [14].

Кроме того, использование s-CysC и u-NGAL согласуется с международными рекомендациями по применению этих биомаркеров в условиях периоперационного мониторинга детей с врожденными пороками сердца. Применение ранних маркеров почечной дисфункции рекомендуется KDIGO и AKI Network, так как позволяет снизить частоту тяжелых осложнений ОПП и улучшить исходы лечения [1, 5, 12]. Таким образом, результаты настоящего исследования подчеркивают необходимость использования ранних маркеров почечной дисфункции для минимизации риска развития осложнений и оптимизации терапевтического подхода в педиатрической кардиохирургии.

Заключение. Настоящее исследование показало, что повышенные концентрации плазменного цистатина С (s-CysC) и липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (u-NGAL), обладают высокой чувствительностью и прогностической значимостью для раннего выявления острого почечного повреждения (ОПП) у детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения и аортальной окклюзии. Полученные данные подтвердили, что превышение пороговых значений s-CysC (2,1 мг/л) и u-NGAL (285 нг/мл) ассоциируется с увеличением риска развития ОПП в 2,3 и 3,7 раза соответственно ($p<0,001$). Эти маркеры показали высокую способность к выявлению начальных признаков почечной дисфункции задолго

до увеличения уровня креатинина, что позволяет рекомендовать их включение в комплексный мониторинг послеоперационного состояния почек у детей с врожденными пороками сердца (ВПС).

Учитывая результаты данного исследования, можно заключить, что применение биомаркеров s-CysC и u-NGAL в периоперационном периоде позволяет значительно повысить чувствительность ранней диагностики ОПП и обеспечивает возможность своевременной коррекции терапии, что улучшает прогноз и снижает частоту тяжелых осложнений. Эти результаты согласуются с данными ряда исследований, подчеркивающими прогностическое значение данных маркеров для мониторинга почечной функции в педиатрической практике [7, 9, 14]. Важно отметить, что использование s-CysC и u-NGAL, рекомендованных KDIGO и AKI Network для мониторинга риска ОПП, согласуется с международными стандартами и представляет собой значительный шаг к повышению качества хирургического лечения детей с ВПС [1, 12].

Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимальных пороговых значений s-CysC и u-NGAL в различных возрастных группах и для расширения их применения в общей педиатрической практике. Разработка стандартизированных подходов к оценке почечной функции с использованием этих биомаркеров станет важным этапом в улучшении диагностики и лечения ОПП у детей после сложных кардиохирургических вмешательств, а также поможет минимизировать риски и улучшить исходы для данной категории пациентов.

Литература:

1. Бельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 2) // Клинико-лабораторный консилиум. - 2011. - Т.37, № 1. - С. 27-38.
2. Каменщиков Н.О. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. – 25, № 1. – С. 40–51.
3. Колесников С.В, Борисов А.С. Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2013 ;15(3).
4. Полушин Ю.С., и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38–47.
5. Селиверстова А.А. и др. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек у детей. Нефрология 2016; 20 (3): 17- 27.
6. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M: Biomarkers of acute kidney injury in children: Discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 26: 29–40, 2011.
7. Bucholz EM, et al.; TRIBE-AKI Consortium: Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery. *Pediatrics* 135: e945–e956, 2015.
8. Greenberg JH, Parikh CR: Biomarkers for diagnosis and prognosis of AKI in children: One size does not fit all. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1551–1557, 2017.
9. Lex DJ, et al. Comparison of systems for identifying postoperative acute kidney injury in pediatric cardiovascular patients. *Ann Thorac Surg* 2014. 97: 202–210.

10. Liu KD, et al.; ASSESS-AKI Study Investigators: Storage time and urine biomarker levels in the ASSESS-AKI study. *PLoS One* 11: e0164832, 2016.

11. Manuel V., Miana LA. New and available biomarker to predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jan;37(1):223-224.

12. van Veldhuisen DJ, et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(33):2577-85.

13. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56(1):5-18.

14. Meena J, et al Biomarkers for prediction of acute kidney injury in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Pediatr Nephrol.* 2023 Oct;38(10):3241-3251.

15. Mehta R. L. et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* . 2007; 11 (2): R31.

16. Rishabh S, et al Prognostic Biomarkers and AKI: Potential to Enhance the Identification of Post-Operative Patients at Risk of Loss of Renal Function. *Research and Reports Urology.* 2024 Mar 5:16:65-78.

17. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012; 82: 445–453.

ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ

*Исмаилов С.И., Хайдаров А.Э., Собиров Д.М.,
Халикулов Х.Г., Мардонов Ж.Н., Махмудов К.О.,
Аманов Б.Б., Абдуллаева М.А., Очиллов Ж.У.,
Мирзаев Х.А.*

Резюме. *Учитывая, что в последние годы проводимые открытые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца занимают лидирующие позиции среди кардиохирургической нозологии, существует проблема острого почечного повреждения у данного контингента больных, которая является одним из наиболее часто встречаемых и серьезных осложнений послеоперационного периода. По данным литературы, показатели госпитальной летальности в различных кардиоцентрах колеблются от 20 до 100 %. В статье представлены результаты лечения ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств на основе ранней диагностики нарушения функции почек. Периоперативное применение маркеров почечной дисфункции при комбинированной нефро- и кардиотропной терапии у детей раннего возраста влияют на эффективность лечения, улучшающие исходы сложных операций.*

Ключевые слова: *врожденные пороки сердца, острое почечное повреждение, факторы риска, сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, креатин, перитонеальный диализ.*