

На правах рукописи

**Минболатова
Наталья Михайловна**

**Клиническое значение определения в моче
нейтрофильного желатиназа-ассоциированного
липокалина у пациентов с острым почечным
повреждением.**

14.01.20– анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский Научный Центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» в отделении реанимации и интенсивной терапии-2 и отделении трансплантации почки.

Научный руководитель: Еременко Александр Анатольевич - доктор медицинский наук, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии-2

Научный консультант: Каабак Михайл Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением трансплантации почки

Официальные оппоненты:

Ярустовский Михаил Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, руководитель отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии.

Хорошилов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского», ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова»
Минздрава РФ

Защита состоится _____ 2015 г в 15:00 на заседании диссертационного совета Д.001.027.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» по адресу: 119991 г. Москва, ГСП 2 , Абрикосовский пер, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский Научный Центра Хирургии им. академика Б. В. Петровского» и на сайте www.med.ru.

Автореферат разослан

2015 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Ученого совета

доктор медицинских наук

В. В. Никода

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Острое почечное повреждение (ОПП) относится к числу наиболее распространенных проблем, встречающихся у пациентов отделений интенсивной терапии. Согласно данным литературы, это довольно частое осложнение, связанное с тяжелой заболеваемостью и высокой частотой летальных исходов. Смертность среди пациентов, находящихся в ОРИТ с послеоперационным ОПП, нуждающихся в экстренной заместительной почечной терапии, варьирует от 40% до 60% [Uchino S, 2005]. Выжившие пациенты имеют более высокий риск последующего развития хронической болезни почек [Coca S.G., 2007].

Операция трансплантации почки представляет собой клиническую модель острого ишемического повреждения трансплантата, особенно при пересадке органа от донора с установленной смертью мозга. Длительная ишемия донорской почки приводит к нарушению ее функции и развитию посттрансплантационного острого почечного повреждения. Ранняя дисфункция трансплантированной почки - серьезное осложнение, которое может привести к преждевременной потере пересаженного органа [Cowland J.B, 1997; Cruz D.N, 2010]. Известно, что общепринятые показатели креатинина и мочевины крови в раннем посттрансплантационном периоде имеют невысокую диагностическую ценность. Это обуславливает актуальность поиска маркеров для ранней диагностики ОПП [de Ceus H.R., 2011].

Острое почечное повреждение относится к числу серьезных осложнений, возникающих у кардиохирургических больных. Частота возникновения ОПП после кардиохирургических операций составляет от 3,5 до 30%, а необходимость в проведении заместительной почечной терапии возникает у 0,3 - 1% оперированных больных [Astiz M.E., 2011]. Наиболее тяжелое течение и высокая летальность наблюдаются в случаях, когда ОПП является компонентом синдрома полиорганной недостаточности. Большое значение почечной дисфункции в патогенезе СПОН подчеркивается многими исследователями. Летальность при послеоперационном ОПП составляет 20%, а у больных, которым проводят гемодиализ, - 75%. Даже после восстановления функции почек у 25% пациентов через три года после операции развивается терминальная хроническая почечная недостаточность [Doi K., 2011]. Результаты лечения синдрома полиорганной недостаточности и ОПП можно улучшить за счет своевременной диагностики и интенсивной терапии, прежде всего, использования методов экстракорпоральной детоксикации [Ярустовский М.Б., 2006].

Это обуславливает необходимость поиска новых маркеров ОПП с целью определения показаний к заместительной почечной терапии на ранних стадиях развития полиорганной дисфункции [Lameire N., 2004].

В повседневной клинической практике «золотым стандартом» в диагностике ОПП является оценка динамики креатинина крови. К сожалению, этот показатель не информативен в первые часы развития ОПП и его повышение зависит от многих факторов. В настоящее время изучаются новые биомаркеры ОПП, такие, как молекула почечного повреждения (Kim-1), цистатин – С. Особое место среди них занимает нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), который является ранним маркером острого повреждения проксимальных канальцев почек и в ряде клинических исследований были показаны его преимущества перед общепринятыми показателями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинической значимости определения желатиназа - ассоциированного липокалина в моче (u-NGAL) при остром почечном повреждении у больных после аллотрансплантации почки и у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности после кардиохирургических операций.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Изучить частоту ишемического острого повреждения почек у больных после аллотрансплантации почки от живого родственного донора и донора с установленной смертью мозга и определить диагностическую ценность u-NGAL и других лабораторных показателей почечной функции для выявления пациентов с быстрым и отсроченным восстановлением функции трансплантата.
2. Определить клиническую значимость ОПП в структуре синдрома полиорганной дисфункции у кардиохирургических больных и оценить диагностические возможности маркера использования u-NGAL у данной категории пациентов.
3. Выявить критерии ранней диагностики ОПП после кардиохирургических операций и оценить влияние раннего начала продленной вено-венозной ультрагемодиализации (УГДФ) на исходы лечения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Данная работа является комбинированным проспективно-ретроспективным научным исследованием, которое посвящено оценке диагностической и прогностической значимости нового биомаркера- u-NGAL для раннего распознавания

острого почечного повреждения у больных после аллотрансплантации почки и после кардиохирургических вмешательств.

Проведенные исследования показали, что у больных с пересадкой почки от донора с установленной смертью мозга динамика u-NGAL, в отличие от общепринятых биохимических показателей, уже в первые сутки после операции позволяет определить пациентов, которые нуждаются в проведении заместительной почечной терапии на ранних сроках посттрансплантационного периода. У пациентов, которым выполняют пересадку почки от живого родственного донора, в связи с отсутствием ишемических и реперфузионных повреждений и небольшим сроком консервации, значения u-NGAL, как правило, не выходят за пределы нормы. Незначительное повышение u-NGAL после трансплантации почки и быстрая его нормализация свидетельствуют об отсутствии значимых ишемических повреждений и благоприятном прогнозе, что подтверждается отсутствием необходимости в проведении заместительной почечной терапии в посттрансплантационном периоде.

Прогрессирующее нарушение почечной функции при СПОН у кардиохирургических больных является признаком неблагоприятного прогноза. Показатели u-NGAL при ОПП у кардиохирургических пациентов с летальным исходом имеют крайне высокие значения уже в первые сутки послеоперационного периода и имеют тенденцию к прогрессирующему увеличению.

Раннее начало вено - венозной УГДФ (на стадии повреждения по шкале RIFLE) позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с СПОН, уменьшить вероятность стойкой утраты почечной функции и снизить госпитальную летальность.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧИМОСТЬ.

Биомаркер u-NGAL, определяемый в динамике, является высокоинформативным показателем, позволяющим диагностировать ОПП, обусловленное некрозом канальцев, на ранних стадиях. Наряду с другими биохимическими и клиническими данными, и оценочными шкалами его необходимо включать в комплексные протоколы диагностики ОПП, а также использовать для определения показаний к заместительной почечной терапии, оценки эффективности и прогнозирования исходов интенсивной терапии.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты проведенных исследований внедрены в отделении реанимации и интенсивной терапии и отделении трансплантации почки в ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б. В. Петровского».

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.

Результаты работы доложены на восьмой и девятой международной конференции "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии" - Москва, 31 мая-1 июня 2012 года и 22-23 мая 2014 года и на XIV сессии МНОАР в Голицино в 2013 г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 - в ведущих рецензируемых научных медицинских журналах, рекомендованных ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 86 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка изученной литературы, включающего 16 отечественных и 126 иностранных источника. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 10 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов и методов исследования.

В исследование включены 248 пациентов, оперированных в РНЦХ имени академика Б. В. Петровского в период с 2011 по 2014 год.

Группа больных с трансплантацией почек представлена 80 пациентами. Основной причиной, приведшей к хронической почечной недостаточности, был хронический гломерулонефрит (у 41 пациента), поликистоз почек встречался - у 23, нефротический синдром - у 13, а гипоплазия почек – у 3 больных.

Трансплантацию почки выполняли по методике R. Kuss, а также с использованием нативных мочеточников в тех случаях, когда причиной нефропатии не было их заболевание [Каабак М.М., 2002] и с применением вертикально краниально-каудальной инверсии трансплантата. [Каабак М.М., 2003]. Больные были разделены на 2 группы: 50 пациентам выполнена трансплантация почки от живого родственного донора (1 гр.), а 30 пациентам выполнена трансплантация почки от донора с установленной смертью мозга (2 гр.). Пациенты 2 группы были подразделены на группу 2а, представленную 20 пациентами, которым заместительная почечная терапия в посттрансплантационном периоде не проводилась и группу 2б (10 пациентов), которым в связи с признаками постишемического повреждения трансплантата проводились сеансы гемодиализа.

Группа кардиохирургических больных состояла из 168 пациентов и была разделена на 6 подгрупп (рис. 1). Контрольную, третью группу составили 74 пациента с неосложненным течением послеоперационного периода. В 4-ю группу вошли 43 пациента с полиорганной недостаточностью. В зависимости исходов лечения СПОН больные разделены на выживших (33 пациента, группа 4а) и умерших (10 больных, группа 4б).

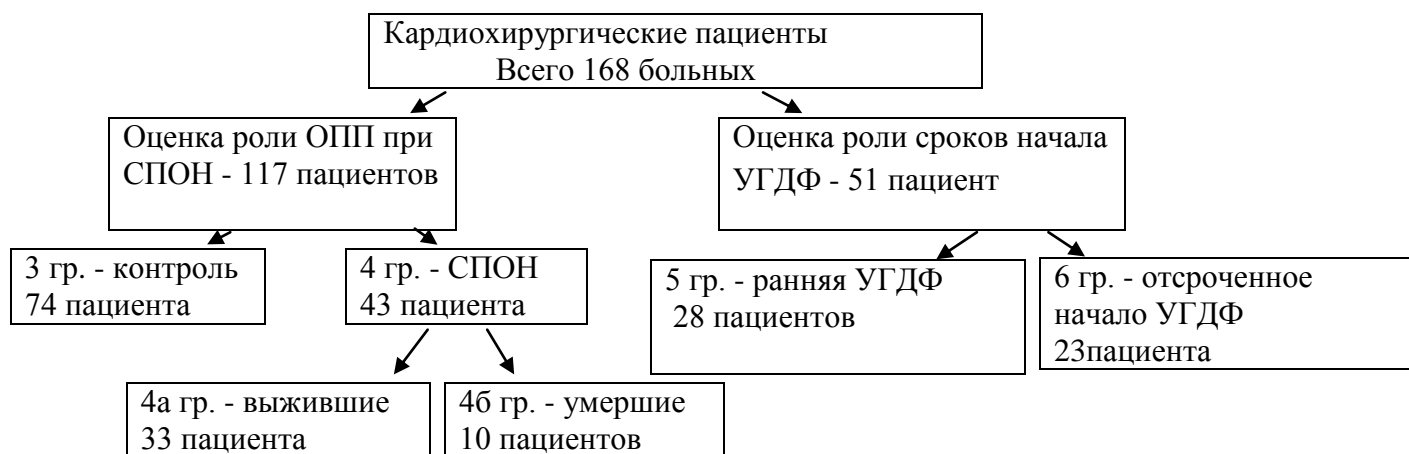


Рис. 1. Распределение кардиохирургических больных по группам.

В таблице 1 представлены особенности оперативных вмешательств у пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода и с СПОН.

Таблица 1

Распределение кардиохирургических больных 3 и 4 групп по особенностям оперативного вмешательства.

Показатели	3 группа (контроль) (n = 74)	4 группа (СПОН) (n = 43)	P
Операция Дэвида	10 (13,5%)	7(14,%)	0.905
Протезирование восх. аорты	34 (45%)	9(18%)	0.406
Протезирование нисх. аорты	26(35%)	15(31%)	0.898
Операция Бентала-де Боно	18(24.3%)	17(35%)	0.434
Возраст (лет)	57.2±1.247	54.3±14.21	0.802
Длительность ИК, (мин)	95.3±5.9	170±7.1	0.001
Длительность ИМ, (мин)	64.4±4.18	103±7.2	0.001
Кровопотеря, мл	1676±86.29	2824±120.6	0.001

Оценка эффективности ЗПТ в зависимости от сроков ее начала изучена у 51 пациента. В 5-й группе (28 больных) УГДФ начинали в первые 24 часа, в 6-ой группе (23 больных) - после 24 часов от постановки диагноза СПОН. В этих группах достоверных различий по видам выполненных оперативных вмешательств не отмечалось (таблица 2)

Таблица 2.

Распределение больных 5 и 6 групп по видам оперативного вмешательства.

Тип операции	5-я группа (n=28)	6-группа (n=23)
Протезирование аорты и магистральных сосудов	15(52.9%)	13(54.4%)
Протезирование и пластика клапанов	7(23.5%)	5(21.1%)
Коронарное шунтирование	3(9,9%)	2(9.6%)
Протезирование клапанов +коронарное шунтирование	2(7.8%)	2(9.2%)
Реконструкция левого желудочка/трансплантация сердца	1(5.9%)	1(5.7%)

Биохимические анализы крови и мочи выполняли на аппарате Konelab Prime 60 (Thermo Fisher Scientific, USA). Маркер u-NGA1 (норма 130 нг/мл) определяли в порции мочи на аппарате ARCHITECT -i1000sr фирмы Abbot, США.

После трансплантации почки больным с отсроченным восстановлением функции трансплантата проводили бикарбонатный ГД на аппаратах «Fresenius 4008» («Fresenius», Германия) с применением полволоконных синтетических мембран на основе полисульфона. Средняя продолжительность сеанса 4,5 часа. Сосудистый доступ осуществлялся посредством артериовенозной фистулы или центрального венозного катетера. Скорость кровотока составляла 250-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 300-500 мл/мин. Дозированную гепаринизацию проводили нефракционированным гепарином по времени активированного свертывания (в

пределах 220-250 с), измеряемому на аппарате «Hemochron», «DRG Instruments», Германия.

У кардиохирургических больных заместительную почечную терапию проводили на аппаратах PRISMA и PRISMAFLEX (фирмы («Гамбро», Швеция), по схеме предилуции через двухпросветный катетер 8 F установленный в яремную вену. В качестве диализирующей жидкости и жидкости возмещения использовали стандартные растворы фирмы «HOSPAL». Антикоагуляцию проводили со скоростью 500-1000 Ед гепарина/час, ориентируясь на время активированного свертывания крови. Скорость перфузии составляла в среднем 140 мл/час, диализата - 2500мл/час, замещающего раствора -1500 мл/час, объем диафильтрата варьировал от 50 до 100 мл/час.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Biostat 2009 и STATISTIKA 2007. Полученные данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m). Использовали критерий Стьюдента, U-критерий Манна –Уитни и точный критерий Фишера для малых выборок. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нейтрофильный желатиназа - ассоциированный липокалин (u-NGAL) в оценке почечной функции у больных после аллотрансплантации почки.

Результаты, полученные у пациентов с родственной трансплантацией и трансплантацией от донора с установленной смертью мозга, представлены в таблице 3.

Сравниваемые группы различались по возрасту, поскольку родственная трансплантация чаще выполнялась у детей. В первой группе средний возраст составил 21.4 ± 2.1 лет, во второй - 35.9 ± 3.6 лет ($p=0.001$). Срок ишемии (консервации) при трупных трансплантациях составил в среднем 836.8 ± 47.4 мин, а при родственных - в среднем 90.5 ± 2.9 мин, т.е. был в 9 раз меньше ($p=0.001$).

В 1-е сутки в обеих группах показатель мочевины крови значительно превышал норму, и у больных 2-й гр. он был в среднем в 1.5 раза выше ($p=0.001$), чем в 1-й. У пациентов 1-й группы среднее значение мочевины крови постепенно снижалось, а во второй группе все время оставалось высоким, и к пятым суткам в 2.5 раза ($p=0.06$) превышало таковой в первой группе.

Азот мочевины у больных с трансплантацией почки от трупа уже в первые сутки был выше в 2 раза. В дальнейшем в группе с аллотрансплантацией трупной почки отмечено его незначительное снижение, и к пятым суткам среднее значение этого

показателя во второй группе был в 2 раза выше, чем в первой ($p=0.006$), в то время как после пересадки почки от родственного живого донора азот мочевины постепенно снижался до нормальных величин.

Уровень креатинина крови в первые сутки был повышен в обеих группах, причем этот показатель во второй группе был в 3 раза выше, чем в первой (3 ± 0.3 и 9 ± 1 , $p=0.001$). На 2 сутки креатинин крови в группе 2 был выше в 1.2 раза, на 3 и 4 п/о сутки в 3 раза, а на 5 сутки в 5 раза выше, чем в группе 1. У пациентов после родственной трансплантации нормализация среднего показателя креатинина крови произошла к пятым суткам, в то время как после пересадки трупной почки он оставался высоким в течение всего исследования (различия между группами статистически достоверны на всех этапах исследования).

Наиболее яркие различия между сравниваемыми группами наблюдались по уровню u-NGAL. У пациентов с трансплантацией от родственного донора среднее значение этого маркера было близко к верхней границе нормы в первые сутки, затем к 5-м суткам снижалось в 2.4 раза. Во второй группе показатель u-NGAL был достоверно выше, чем в первой группе: в первые сутки в 8 раз, на вторые сутки в 8.3 раза, на 3 сутки в 9 раз, на 4 сутки в 10 раз, и на 5 сутки - в 18 раз.

В группах с быстрым (2а) и отсроченным восстановлением функции трансплантата (2б) после трупной пересадки мочевины крови с первых суток достоверно не различались в обеих группах, но затем на 3 и 4 сутки этот показатель был выше в 3 раза в группе 2б ($p=0.001$). В группе 2а уровень мочевины крови к третьим суткам снизился до субнормальных значений, затем отмечена тенденция к некоторому его увеличению.

Средний показатель азота мочевины крови на 1 сутки достоверно не различался в обеих группах, однако отмечено его повышение в группе 2б более чем в 2 раза на третьи и 4 сутки (75 ± 11 и 21 ± 5 мг%, $p=0.001$). К 5-м суткам этот показатель в группе 2а составил в среднем 38 ± 21 , а в группе 2б – 71 ± 10 мг% ($p=0.286$).

В первые сутки креатинин крови в группе 2б уже был выше в 2,5 раза, чем в группе 2а. На 2 сутки у больных группы 2б креатинин крови был выше в 3.7 раз, на 3 сутки - 5 раз, на 4 сутки - 7.1 раз, на 5 сутки - 10 раз выше, чем во группе 2а ($p=0.001$). Нормализация среднего показателя креатинина крови в группе 2а произошла на 3 п/о сутки.

Наиболее выраженные различия между группами сравнения были обнаружены по уровню u-NGAL. В группе 2а в 1-е сутки этот маркер был незначительно выше нормы,

но в дальнейшем, начиная со вторых суток, отмечено его снижение до нормальных значений. В группе 2б уже с первых суток его среднее значение было выше в 8 раз, чем в группе 2а. В дальнейшем отмечено его нарастание и на 2 сутки этот показатель был в 16 раз, на 3 сутки - 26 раз, на 4 сутки - в 40 раз, а на 5 сутки - 80 раз выше, чем в группе 2а ($p=0.001$).

Проведение заместительной почечной терапии в первую неделю потребовалось 10 пациентам с отсроченным восстановлением функции трансплантата, во 2 неделю - 9 пациентам, на 3 и 4 неделю - 5 пациентам, а на пятую - 3 больным.

Таким образом, у пациентов, которым выполняли родственную трансплантацию почки, отмечалась более благоприятная картина исследуемых лабораторных показателей, чем у больных, перенесших пересадку почки от донора с установленной смертью мозга. Поскольку в обеих группах трансплантация почки выполнялась пациентам с терминальной стадией ХПН, высокие значения шлаков крови в первые посттрансплантационные сутки отражали исходное состояние.

Таблица 3.

Показатели, полученные при родственной (1 гр.), трупной трансплантации (2 гр.) почки и у больных с ранним (2а) и отсроченным восстановлением функции трансплантата(2б).

Исследуемые показатели		1 гр. N= 50	2гр. N=30	р 1-2 гр.	2а гр. N=20	2б гр. N=10	р 2а-2б
Длительность ишемии, мин		91±3	836±47	0.001	819±85	902±86	0.314
Мочевина крови, Мг%	1 сутки	62±5	91±6	0.001	60±15	104±13	0.075
	2 сутки	57±5	86±6	0.001	53±13.5	108±13	0.016
	3 сутки	55±6	9±10	0.001	50±11	139±20	0.001
	4 сутки	49±5	91±11	0.001	44±11	150±21	0.001
	5 сутки	46±5	111±27	0.003	80±45	163±21	0.219
Азот мочевины, Мг%	1 сутки	28±3	53±6	0.001	34±10	49±6	0.325
	2 сутки	26±3	42±4	0.001	24±6	51±6	0.012
	3 сутки	25±3	46±6	0.001	26±6	65±9	0.001
	4 сутки	22±2	44±6	0.001	20±5	75±10	0.001
	5 сутки	21±2	50±12	0.006	38±21	71±9	0.286
Креатинин крови, Мг%	1 сутки	3±0.3	9±1	0.001	3±1	8±1	0.001
	2 сутки	5±3	6±0.5	0.77	2±1	7±1	0.001
	3 сутки	2±0.3	6±0.5	0.001	2±0.5	8±1	0.001
	4 сутки	2±0.1	5±0.6	0.001	1±0.3	8±1	0.001
	5 сутки	1±0.1	7±0.6	0.001	0.8±0.2	9±1	0.001
NGAL, нг/мл	1 сутки	128±30	1037±27	0.001	285±108	2275±594	0.001
	2 сутки	117±27	1016±267	0.001	146±66	2428±638	0.001
	3 сутки	91±17	787±260	0.001	77±35	2024±617	0.001
	4 сутки	62±6	617±258	0.001	52±20	2093±591	0.001
	5 сутки	54±7	968±309	0.001	30±10	2356±711	0.001

У пациентов с родственной трансплантацией положительную динамику шлаков крови можно объяснить восстановлением адекватной функции трансплантата в послеоперационном периоде. Что касается показателя u-NGAL, то в этой группе он был нормальным с 1-х суток послеоперационного периода.

Средняя продолжительность ишемии трансплантата при пересадке почки от трупа была в 9 раз более длительной, чем при родственной трансплантации. То, что

столь длительный период ишемии сопровождался повреждением эпителия почечных канальцев, подтверждается крайне высокими значениями u-NGAL, превышающими таковые у больных группы сравнения в десятки раз, и не снижавшийся к 5 суткам посттрансплантационного периода. Это объясняет отсутствие положительной динамики мочевины, креатинина и азота мочевины крови, средние значения которых оставались высокими в течение всего периода наблюдения. Таким образом, наше исследование показало, что при родственной трансплантации почки, отсутствуют ишемические повреждения трансплантата за счет небольших сроков его консервации, что сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений.

Наблюдения за пациентами после трупной трансплантации почки показали, что динамика u-NGAL уже с первых суток посттрансплантационного периода позволяет определить больных, которые нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. У пациентов с отсроченным восстановлением функции почек средний уровень маркера u-NGAL в 14 раз превышал нормальные значения, в то время как в группе 2а - только в 2 раза. Уже в первые сутки среднее значение u-NGAL во 2а группе снизилось до нормального, в то время как при отсроченном восстановлении почечной функции они оставались крайне высоким (более 2000 нг/мл) в течение всех 5-ти суток. По времени ишемии (консервации) почки сравниваемые группы значительно не отличались. Однако следует отметить, что выраженность ишемии почки при трупной трансплантации оценить довольно сложно, поскольку она зависит не только от срока консервации, но и состояния гемодинамики донора перед забором органа, использования вазопрессоров и их дозы, уровня гемоглобина, состояния кислородтранспортной функции крови и многих других факторов. Определенную роль в развитии ОПП при трансплантации почки могут играть реперфузионные повреждения органа. Учитывая тот факт, что u-NGAL позволяет выявить больных с отсроченным восстановлением функции трансплантата уже в первые часы после операции, этот маркер может быть рекомендован к использованию в раннем посттрансплантационном периоде, а, возможно, и у донора перед забором органа для определения риска трансплантации.

Острое повреждение почек у больных с синдромом полиорганной недостаточности в раннем периоде после кардиохирургических операций.

В таблице 1 представлены особенности оперативных вмешательств у пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода и с СПОН. В 4 группе объем кровопотери была выше в 1,5 раза, чем в контрольной ($p=0,001$), длительность ИК в 1,7 раза ($p=0,001$), а пережатия аорты - в 1,6 раза ($p=0,001$). Таким образом, основными факторами развития в послеоперационном периоде СПОН были массивная кровопотеря, длительное ИК и ишемия миокарда.

В таблице 4 представлены лабораторные показатели, полученные в контрольной группе и при СПОН. По основным биохимическим параметрам на дооперационном уровне эти группы не различались. Вместе с тем, в 4 группе к 3-суткам п/о периода показатели АСТ крови был в 3 раза, АЛТ в 2,3 раза, а ГГТ крови в 1,4 раз по сравнению с 3-й группой, что свидетельствует о признаках печеночного цитолиза.

С первых послеоперационных суток уровень билирубина в группе 4 по сравнению с контрольной был выше в 2,6 раза, на 3 сутки выше уже в 10 раз ($p=0,001$). Средние значения ГГТ, АСТ и АЛТ к третьим суткам у больных с СПОН были выше в 1,4, 3 и 3 раза соответственно. Таким образом, показатели печеночной функции в 4 группе значительно ухудшались к третьим суткам п/о периода.

Почечная функция в 4 группе была нарушена уже в первые сутки послеоперационного периода. Средний показатель мочевины крови был выше в 6 раз, креатинина крови в 1,5 раза, а u-NGAL в 2 раза по сравнению с контрольной группой. К 3 суткам наблюдалось прогрессирующее ухудшение этих показателей: по сравнению с контролем мочевины крови была выше в 3,2 раза, креатинин в 1,4 раза, а u-NGAL в 3 раза. Учитывая кратность возрастания по сравнению с другими параметрами отражающими функцию почек, можно заключить, что этот параметр является наиболее чувствительным в диагностике ОПП.

По основным биохимическим показателям, полученные в группе выживших (4а) и умерших (4б) при СПОН показано, что в первые сутки п/о в группе 4б уровень АСТ был выше в 2 раза, креатинина крови в 1,5 раза и u-NGAL в 4,4 раза, чем в группе 4а (различия достоверны). К 3 суткам нарушение почечной и печеночной функции в группе 4б прогрессировали. В этой группе уровень АСТ был в среднем выше в - 2 раза, АЛТ в 1,9 раз, ЩФ в 1,5 раза. Показатели общего, прямого билирубина и альбумина достоверно не различались. Что касается показателя почечной функции, то уровень креатинина в группе 4б на 3 сутки был достоверно выше в 1,4 раза, а мочевины

в 1.6 раз. Наиболее значимы были различия по уровню NGAL, который в группе умерших был выше в 7 раз, чем в группе сравнения ($p=0.001$).

Таблица 4.
Биохимические показатели, полученные у больных с неосложненным течением послеоперационного периода (3гр.), СПОН (4 гр.), выживших (4а гр.) и умерших (4б гр.) от СПОН.

Показатель (норма)		Группа 3 контроль 74 б-х	Группа 4 СПОН 43 б-х	p 3-4 гр.	Группа 4а СПОН 33 б-х	Группа 4б СПОН 10 б-х	p 4а-4б гр.
Билирубин общий, (<20 мкмоль/л)	Исход	11 \pm 1	13 \pm 5	0.620	11 \pm 5	16 \pm 1	0.569
	1 сутки	15 \pm 1	31 \pm 8	0.001	24 \pm 4	37 \pm 8	0.133
	3 сутки	9 \pm 1	70 \pm 18	0.001	55 \pm 1	85 \pm 18	0.004
Билирубин прямой, (<3.4 мкмоль/л)	Исход	2 \pm 0.2	2.5 \pm 0.5	0.666	2,5 \pm 1	2 \pm 1	0.795
	1 сутки	3 \pm 0.1	27 \pm 0.5	0.084	25 \pm 0.7	28 \pm 5	0.316
	3 сутки	4 \pm 0.3	37 \pm 0.9	0.001	30 \pm 0.4	43 \pm 11	0.034
Общий белок, (67-87 г/л)	Исход	70 \pm 2	67 \pm 2.3	0.344	68 \pm 1.9	67 \pm 2.4	0.979
	1 сутки	57 \pm 2	47 \pm 2	0.56	50 \pm 2	45 \pm 2	0.175
	3 сутки	60 \pm 2	49 \pm 2	0.001	55 \pm 2	42 \pm 2	0.001
Альбумин, (34-50 г/л)	Исход	40 \pm 2	44 \pm 1	0.146	45 \pm 1.2	43 \pm 1.3	0.391
	1 сутки	63 \pm 4	37 \pm 2	0.167	39 \pm 1	33 \pm 2	0.170
	3 сутки	66 \pm 3	31 \pm 1	0.076	32 \pm 2	29 \pm 2	0.361
ГГТ (<50 е/л)	Исход	40 \pm 2	35 \pm 1.4	0.081	36 \pm 1	35 \pm 1	0.603
	1 сутки	63 \pm 4	100 \pm 4	0.001	69 \pm 5	133 \pm 7	0.001
	3 сутки	66 \pm 3	92 \pm 6	0.001	79 \pm 6	106 \pm 3	0.02
ЩФ (<306 е/л)	Исход	150 \pm 10	143 \pm 7	0.342	148 \pm 7	138 \pm 7	0.459
	1 сутки	170 \pm 14	181 \pm 8	0.259	162 \pm 8	199 \pm 8	0.020
	3 сутки	161 \pm 11	247 \pm 9	0.004	190 \pm 9	300 \pm 9	0.001
АЛТ (<40 е/л)	Исход	25 \pm 1	22 \pm 7	0.565	23 \pm 2	21 \pm 4	0.640
	1 сутки	37 \pm 3	70 \pm 4	0.001	42 \pm 6	97 \pm 8	0.001
	3 сутки	38 \pm 3	89 \pm 37	0.075	61 \pm 9	117 \pm 37	0.04
АСТ (<40 е/л)	Исход	22 \pm 1	30 \pm 4	0.017	26 \pm 2	33 \pm 4	0.107
	1 сутки	39 \pm 4	102 \pm 16	0.006	68 \pm 9	137 \pm 32.3	0.006
	3 сутки	45 \pm 3	137 \pm 54	0.028	88 \pm 14	186 \pm 49	0.01
Креатинин крови (63-132 мкмоль/л)	Исход	44 \pm 4	71 \pm 5	0.001	53 \pm 11	88 \pm 18	0.121
	1 сутки	115 \pm 9	168 \pm 11	0.001	133 \pm 10	203 \pm 35	0.01
	3 сутки	133 \pm 9	174 \pm 14.1	0.001	141 \pm 12	205 \pm 36	0.034
Мочевина крови	Исход	2 \pm 0.1	3.2 \pm 0.6	0.075	3 \pm 0.4	3 \pm 1	0.737

(1.7-8.3 ммоль/л)	1 сутки	2±0.3	12±3	0.001	10±1	15±2	0.02
	3 сутки	4±0.3	18±1	0.001	12±1.2	20±1	0.001
u-NGAL (<130 нг/мл)	Исход	26±7	32±15	0.663	26±9	39±5	0.441
	1 сутки	54±10	160±16	0.001	59±14	262±35	0.001
	3 сутки	68±13	279±72	0.001	70±22	487±54	0.001

В таблице 5 представлено распределение больных в зависимости от характера поражения органов и систем у выживших и умерших больных с СПОН. При одинаковой частоте дыхательной недостаточности наблюдалась тенденция к большей частоте сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточности. Средний балл по шкале Глазго в группе больных с летальным исходом был в 1.3 раза выше ($p=0.001$). В целом более выраженную тяжесть СПОН у умерших пациентов отражал средний балл по шкале MODS, который был в 1.3 раза выше, чем в группе выживших ($p=0.001$). Кроме того, пациенты значительно различались по шкале RIFLE. У 12% пациентов группы 4а почечная функция была нормальной, 61% больных был отнесен к группе риска, а 27% - повреждения. Больные группы 4б распределялись между стадией повреждения и недостаточности, частота которых составляла по 50% (различия по частоте стадии недостаточности в группах 4а и 4б статистически достоверны - $p=0.003$). Таким образом, можно заключить, что при более выраженной тяжести СПОН больных с летальным исходом отмечалась более тяжелая степень острого почечного повреждения.

Таблица 5.

Распределение больных в зависимости от поражения органов и систем при СПОН и исхода лечения в первые 3 суток после операции.

Органы повреждения	Группа 4а (выжившие) N=33	Группа 4б (умершие) N=10	p
Дыхательная недостаточность,	33(100%)	10(100%)	0.378
Сердечно-сосудистая недостаточность	30(75%)	10(100%)	0.943
Печеночная недостаточность,	20(60%)	10(100%)	0.495
ЦНС(шкала Глазго), баллы	11.53±0.3	8.7±0.69	0.001
Почечная недостаточность	29(88%)	10(100%)	0.764
Нарушение толерантности к глюкозе	27(81%)	9(90%)	0.751
ШкалаMODS-2	12.3±0.23	15.9±0.45	0.001

Шкала RIFLE:			
Норма	4 (12%)	-	0.654
Риск	20 (61%)	-	0.448
Повреждение	9(27%)	5(50%)	0.569
Недостаточность	-	5(50%)	0.003

Результаты измерения u-NGAL у больных с СПОН при различных стадиях ОПН по шкале RIFLE, представлены в таблице 6. В группе больных, имевших стадию повреждения, среднее значение этого маркера было выше верхней границы нормы (130 нг/мл) и составило 170 ± 46 нг/мл, тем не менее, летальность у этих пациентов составила 36%. У пациентов, умерших на фоне СПОН и имевших стадию недостаточности, средние значения u-NGAL были в 19 раз выше (среднее значение – 3245 нг/мл), чем в стадии повреждения. Летальность в этой группе составила 100%. У больных с СПОН и нормальной функцией почек, а также у пациентов, имевших стадию риска, полученные цифры u-NGAL были невысокими и составили в среднем 16 ± 5 и 30 ± 7 нг/мл. Летальных исходов в этих группах не было.

Таблица 6.

Значения u-NGAL и показатель летальности, полученные у больных с СПОН на разных стадиях ОПН по шкале RIFLE.

Шкала RIFLE	u-NGAL(нг/мл)	Летальность
Норма N =4	16 ± 5 *	-
Риск N=20	30 ± 7 **	-
Повреждение N=14	170 ± 46 ***	5(36%)
Недостаточность N =5	3245 ± 1055	5(100%)

Примечание: * - Норма – риск $p=0.169$

** - Риск - повреждение $p=0,001$

*** - Повреждение - недостаточность $p=0.001$

Проведенное исследование показало, что основными факторами, способствующим развитию полиорганной недостаточности в ранние сроки после операции у кардиохирургических больных являются длительный период ИК, ишемии миокарда и большой объем кровопотери, что соответствует данным, полученным другими авторами. Однако в нашем исследовании при сравнении групп выживших и умерших больных с СПОН достоверных различий по этим показателям получено не

было. Таким образом, длительность ИК, пережатие аорты и объем кровопотери определяют риск развития СПОН, но не влияют на летальность. В целом, тяжесть СПОН у умерших пациентов была более выраженной и средний балл по шкале MODS-2 у них был в 2 раза выше, чем у выживших больных.

Изучение структуры полиорганной недостаточности у выживших и умерших пациентов с СПОН показало, что достоверные различия у них наблюдаются по степени выраженности ОПП по шкале RIFLE. Известно, что возрастание тяжести ОПП по шкале RIFLE соответствуют увеличению летальности больных. Наши данные подтверждают мнение других исследователей о том, что появление выраженного ОПП у больных с СПОН свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

При развитии синдрома полиорганной недостаточности у умерших пациентов отмечалось прогрессирующее повышение показателей мочевины и креатинина крови, в то время как у выживших эти маркеры оставались в пределах нормальных значений. Динамика u-NGAL у больных, умерших от синдрома полиорганной недостаточности, характеризовалась неуклонным повышением, и этот маркер был наиболее сильным показателем тяжести острого почечного повреждения и неблагоприятного исхода лечения у данной категории пациентов. У пациентов, умерших на фоне СПОН и имевших стадию недостаточности по шкале RIFLE, средние значения u-NGAL были близки к полученным у больных после трупной пересадки почки, при длительной ишемии трансплантата.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали важность раннего определения динамики u-NGAL для диагностики и оценки тяжести клинического течения ОПП и СПОН у кардиохирургических пациентов.

Влияние времени начала заместительной почечной терапии на результаты лечения СПОН у кардиохирургических больных.

При сравнительном анализе в группах больных с ранним и отсроченным началом ЗПТ обнаружено, что исследуемые группы достоверно не различались по возрасту, гендерным характеристикам, объему периоперационной кровопотери, времени искусственного кровообращения, а также степени тяжести состояния и количеству пораженных органов. Однако перед началом процедуры выявлены различия в стадии острого почечного повреждения при позднем начале ультрагемодиализации. Эти данные представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Клиническая характеристика больных с ранним и отсроченным началом УГДФ.

Параметр	5-я группа N=28	6-я группа N=23	P
Средний возраст	55.7±2.2	60.1±1.7	0.1
APACHE, баллы	23.2±0.6	23±0.8	0.8
MODS, баллы	12.3±0.6	12.4±0.3	0.9
Количество пораженных систем	4.5±0.1	4.6±0.1	0.5
Кровопотеря, мл	2814±326	2974±403	0.8
Время ИК, мин	177.9±14.7	147.7±8,4	0.1
Время ИМ, мин	99.5±8.7	96.8±6.7	0.8
Стадия «повреждения» по классификации RIFLE	24(85.7%)	10(43.5%)	0.1
Стадия «недостаточность» по классификации RIFLE	4(14.3%)	13(56.5%)	0.03

При анализе имеющихся данных выявлена тенденция к сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких и времени пребывания в отделении интенсивной терапии, а также достоверное ($p=0.03$) снижение показателя 28-ми дневной летальности, который при раннем начале ЗПТ составил 14%, а при отсроченном проведении УГДФ - 57%. Кроме того, при отсроченном начале экстракорпоральной детоксикации частота развития хронического заболевания почек и необходимости в длительном гемодиализе была в 5.6 раз больше ($p=0.044$).

Таблица 8

Анализ основных причин смерти пациентов сравниваемых групп продемонстрировал преобладание вторичных инфекционных осложнений в группе с поздним началом УГДФ, что привело к прогрессированию СПОН.

Учитывая существенные различия в результатах лечения, полученные в сравниваемых группах, можно заключить, что шкала RIFLE может использоваться в комплексной оценке показаний к ЗПТ, которую необходимо начинать на стадии повреждения.

Таблица 8.

Основные результаты лечения больных с СПОН в зависимости от времени начала ЗПТ

Параметр	5-я гр. N=28	6-я гр. N=23	P
28-Дневная летальность	4(14%)	13(57%)	0.03
«Потеря» функции почки по RIFLE(потребность в длительной ЗПТ)	2(7%)	9(39%)	0.044
Койко-день в ОРИТ	15.2±3	23.5±4.1	0.1
Продолжительность ИВЛ, час	75±12.2	116.4±19.5	0.07

Таким образом, комплексный подход с использованием лабораторных и клинических данных позволяет определять показания к проведению заместительной почечной терапии, а своевременное ее начало способствует значимому улучшению результатов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Определение содержания в моче нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина (u-NGAL) является высоко информативным маркером ишемического повреждения почки при ее трансплантации. В связи с длительной ишемией органа при трансплантации почки от донора с установленной смертью мозга уровень u-NGAL у этих пациентов значимо выше, чем при трансплантации почки от живого родственного донора.
2. Динамика u-NGAL у пациентов после трансплантации почки от донора с документированной смертью мозга и у пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата позволяет определить необходимость проведения заместительной почечной терапии уже на ранних сроках послеоперационного периода.
3. Длительное ИК, пережатие аорты и большой объем периоперационной кровопотери у кардиохирургических больных определяют риск развития СПОН в раннем послеоперационном периоде, но не влияют на его исход. На фоне развития СПОН средний балл по шкале MODS-2 в группе умерших был значительно выше, чем у выживших пациентов. При одинаковой частоте дыхательной недостаточности в группе больных с летальным исходом наблюдалась более выраженная степень

поражения ЦНС и тенденция к большей частоте сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности.

4. Шкала нарушений почечной функции RIFLE и определение u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН могут использоваться в комплексной оценке показаний к заместительной почечной терапии, которую необходимо начинать на стадии повреждения.

5. Проведение заместительной почечной терапии в течение 24 часов от развития СПОН позволяет улучшить результаты лечения, о чем свидетельствует тенденция к сокращению продолжительности ИВЛ, пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, и достоверное снижение вероятности развития хронической почечной недостаточности и показателя 28-дневной летальности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Биомаркер u-NGAL, определяемый в динамике, является высокоинформативным показателем, позволяющим диагностировать у пациентов ОРИТ острое почечное повреждение на ранних стадиях.

2. Наряду с другими биохимическими и клиническими данными значения u-NGAL, следует включать в комплексные протоколы диагностики ОПП и в оценку эффективности ее лечения и прогнозирования исходов интенсивной терапии.

3. Определение u-NGAL в первой порции мочи после трансплантации почки позволяет выделить пациентов высокого риска отсроченного восстановления функции трансплантата. Полученные данные дают возможность рекомендовать использование шкалы RIFLE и результатов анализа u-NGAL при определении показаний к проведению заместительной почечной терапии.

4. Прогрессивно возрастающее значение u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН является показателем неблагоприятного прогноза.

5. Шкала нарушений почечной функции RIFLE и определения u-NGAL у кардиохирургических больных с СПОН необходимо использовать в комплексной оценке показаний к заместительной почечной терапии, которую следует начинать на стадии повреждения, превышающих верхнюю границу нормы (130 нг/мл).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Еременко А. А., Павлов М. В., Колпаков П. Е., Бунятян К. А., Минболатова Н.М., Инвиева Е.В. Влияние времени начала продленной вено-венозной гемодиализации на результаты лечения СПОН у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 2:63-66.

2. Бабаев М. А., Еременко А.А, Дземешкеевич С.Л, Минболатова Н.М. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;2:119-123.

3. Еременко А.А., Минболатова Н.М., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (u-NGAL) в оценке почечной функции у больных после аллотрансплантации почки. Анестезиология и реаниматология. 2014;59(5):10-15.

4. Еременко А.А., Минболатова Н.М., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Марченко Т.В. Ранняя диагностика ОПП с помощью u-NGAL у больных после аллотрансплантации родственной (АРП) и трупной почки (АТП). Девятая международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». 2014:16-17

5. Еременко А.А., Минболатова Н.М., Ямщиков С.Н. Ранняя диагностика острого повреждения почек. Альманах анестезиологии и реаниматологии. Материалы XIV сессии МНОАР 2013: 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПТ- заместительной-почечная терапия

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ИК- искусственное кровообращение

ИМ- ишемия миокарда

Шкала RIFLE - *risk, injury, failure, loss*.

Шкала AKI-acute kidney injury

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

ОПП - острое почечное повреждение

СПОН- синдром полиорганной недостаточности

ССВО -синдром системной воспалительной реакции

ЗПТ – заместительная почечная терапия

Шкала APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

NGAL-нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин