

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

О.А. Миролюбова, А.С. Мосеева, М.А. Алексеева

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИБС

АРХАНГЕЛЬСК
Издательство «ЛОЦИЯ»
2020

УДК 616.12-089+616.61
ББК 54.573.650 + 54.14
М 64

Авторский коллектив: **Миролюбова Ольга Алексеевна** – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; **Мосеева Анна Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; **Алексеева Марина Андреевна** — врач нефролог, заведующая отделением ООО «Медицинский центр Эскулап» (г. Калининград)

Рецензенты: доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор **В.В. Кузьков**; доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток Института природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН имени акад. Н.П. Лаврова **Л.С. Щеголева**

Миролюбова, Ольга Алексеевна.

М 64 Кардиоренальный синдром при хирургическом лечении ИБС : [16+] / О. А. Миролюбова, А. С. Мосеева, М. А. Алексеева ; Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. образования «Сев. гос. мед. ун-т» М-ва здравоохранения Рос. Федерации, Федер. гос. бюджет. учреждение «Нац. мед. исслед. центр гематологии» М-ва здравоохранения Рос. Федерации. — Архангельск : Лоция, 2020. — 128 с. : ил.
ISBN 978-5-6044492-1-9

Представлен анализ динамики почечной функции в раннем послеоперационном периоде, через 3 месяца и год после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и обоснована возможность использования биомаркеров (КИМ-1 и вчСРБ) в качестве предикторов ее ухудшения.

Монография предназначена для терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, нефрологов, физиологов. Может использоваться для клинических ординаторов и слушателей курсов дополнительного профессионального образования.

УДК 616.12-089+616.61
ББК 54.573.650 + 54.14

ISBN 978-5-6044492-1-9

© Миролюбова О.А., Мосеева А.С.,
Алексеева М.А. СГМУ, 2020
© Издательство «Лоция», 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) — эффективный метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Положительными моментами операций без искусственного кровообращения (без ИК, на работающем сердце, off-pump) считается меньший риск развития острого повреждения почек (ОПП), системного воспалительного ответа и прочих неблагоприятных последствий ИК [79, 87, 73]. Однако настораживает тот факт, что больные, у которых восстановилась функция почек после ОПП, в дальнейшем имеют повышенный риск хронической болезни почек (ХБП) и преждевременной смерти [111, 29]. Продолжается поиск ранних предикторов ОПП после кардиохирургических вмешательств и оценка их информативности в сравнении с классическим маркером почечной функции — сывороточным креатинином (сКр) [26, 100, 173].

Цель настоящего исследования — оценить частоту развития и течение кардиоренального синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце с целью прогнозирования изменения функции почек через 3 месяца и 1 год после выполнения оперативного вмешательства.

Первая глава монографии представляет собой литературный обзор проблемы кардиоренального синдрома после хирургического лечения ИБС.

Вторая глава монографии отражает материалы и методы проведенного исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, в четвертой — их обсуждение.

В конце монографии представлены выводы из проведенного исследования, а также практические рекомендации по использованию результатов работы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Завершают монографию список сокращений, библиография и список использованной литературы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3	3.2. Особенности кардиоренального синдрома после АКШ без ИК у пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² , у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и пациентов женского пола	48
ОГЛАВЛЕНИЕ	4	3.2.1. Динамика функции почек после АКШ на работающем сердце у пациентов с исходным снижением скорости клубочковой фильтрации	48
ВВЕДЕНИЕ	6	3.2.2. Динамика функции почек и сократительной способности миокарда после операции АКШ на работающем сердце у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом	54
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8	3.2.3. Гендерные различия в течении кардиоренального синдрома после АКШ на работающем сердце	58
1.1. Кардиоренальный синдром (КРС) у пациентов ишемической болезнью сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, требующим реваскуляризации миокарда... ..	8	3.3.1. Динамика концентрации КИМ-1 у пациентов в раннем послеоперационном периоде АКШ без ИК: исходная, через 48 часов, 7 суток после операции	63
1.2. Частота и факторы риска острого повреждения почек после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце	10	3.3.2. Способ прогнозирования риска снижения скорости клубочковой фильтрации после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце	65
1.3. Новые биомаркеры оценки функционального состояния почек у пациентов после кардиохирургических операций: молекула почечного повреждения-1 (КИМ-1), цистатин С	17	3.4. Отдаленные исходы функции почек через год после АКШ без ИК с учетом динамики КИМ-1 и цистатина С, возможность использования вчСРБ в качестве предиктора ее ухудшения	69
1.4. Применение натрийуретических пептидов для диагностики сердечной недостаточности и определения отдаленного прогноза	21	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	78
1.5. Течение КРС в госпитальный период и отдалённые исходы у пациентов ИБС после операции АКШ.....	24	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28	ВЫВОДЫ.....	92
2.1. Объект и дизайн исследования	28	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
2.2. Методы исследования.....	34	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
2.2.1. <i>Общеклиническое обследование</i>	34	БИБЛИОГРАФИЯ	96
2.2.2. <i>Специальные методы исследования</i>	35	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
2.2.3. <i>Инструментальное исследование</i>	36	РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ (В.В. Кузьков).....	114
2.2.4. <i>Методы математической обработки результатов исследования</i>	37	РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ (Л.С. Щеголева)	117
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39		
3.1. Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и факторы, ассоциированные с ним.....	39		

Классический маркер почечной функции — сКр. На основании его значений одним из расчетных способов оценивается скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). В качестве альтернативы сКр и СКФ изучаются новые биомаркеры: цистатин С [8], липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1 типа (kidney injury molecule-1, KIM-1) и др. [19, 62, 129, 169, 158].

KIM-1 — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, локализованный преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток признан одним из самых чувствительных маркеров ОПП [100]. После повреждения канальцев почек, KIM-1 начинает выводиться с мочой. Исследуется ее концентрация в моче и сыворотке крови [99]. Есть сведения, что плазменная KIM-1 ассоциирована с клубочковой функцией почек [51, 132]. Ее высокие уровни предполагают неблагоприятный исход ОПП [188, 51]. Уменьшение протеинурии путем ренин-ангиотензин-альдостероновой блокады сопровождается снижением экскреции KIM-1 с мочой [74, 102]. Кроме того, KIM-1 воздействует на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки, что значительно ускоряет процесс восстановления функции почек [103]. Таким образом, KIM-1 является не только диагностическим маркером, но и повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани.

Сведений о динамике уровней плазменной KIM-1 в раннем послеоперационном периоде и их прогностической ценности при длительном мониторинге функции почек после АКШ без ИК в доступной литературе нами не найдены. Недостаточно отражены в доступных источниках информации дальнейшие изменения клубочковой функции почек у пациентов с признаками ОПП в раннем послеоперационном периоде.

Авторами настоящего исследования впервые определена динамика KIM-1 в раннем и отдаленном периодах после АКШ без ИК и на этой основе разработан способ прогнозирования риска снижения СКФ через 3 месяца

после операции. Показано, что у пациентов с исходно сниженной СКФ в раннем послеоперационном периоде после АКШ на работающем сердце улучшается функция почек и систолическая функция левого желудочка (ЛЖ). После АКШ без ИК у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и у больных без инфаркта в анамнезе частота ОПП не имеет различий. Установлено, что у пациентов с исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) остается повышенным на 7-е сутки после операции, а у больных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² возвращается к исходному значению.

Впервые установлено, что у пациентов с признаками ОПП после АКШ без ИК СКФ через 3 месяца снизилась и была менее 90 мл/мин/1,73 м², однако через год произошло восстановление функции почек на фоне персистенции повышенных концентраций KIM-1 в сыворотке и в моче. Выявлены новые корреляции биомаркеров воспаления, почечного повреждения и сердечной недостаточности между собой и с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, важные для объяснения патогенеза кардиоренального синдрома.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Предложен способ прогнозирования, который позволяет выделить группу пациентов с вероятностью снижения СКФ в отдаленном периоде (персистенции ОПП) после АКШ без ИК и проводить амбулаторное наблюдение за пациентами с риском развития дисфункции почек, включая регулярный мониторинг показателей сКр, и СКФ.

2. Разработан прогностический тест на основе исходного уровня С-реактивного белка (вчСРБ), при его значении более 3 мг/л имеется высокая вероятность снижения СКФ в отдаленном (через год) периоде после АКШ без ИК. Доказано, что методика АКШ без ИК благоприятна для функции почек и сократительной способности сердца.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Кардиоренальный синдром у пациентов ишемической болезнью сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, требующим реваскуляризации миокарда

Термином кардиоренальный синдром (КРС) обозначено патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых, пораженным первично органом, может быть, как сердце, так и почка [17, 9]. На согласительной конференции ADQI в Венеции в 2008 г. С. Ronco et al. (2010) была представлена оригинальная классификация, где было выделено пять типов кардиоренального синдрома. [160].

Острый КРС (КРС 1-го типа) характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, которое приводит к острому повреждению почек (ОПП), встречается при остром коронарном синдроме (ОКС) в 9—19 % [146, 89], а при кардиогенном шоке — в 70 % случаев [49]. Острая сердечная недостаточность (ОСН) и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) осложняются развитием острой почечной дисфункции у 24–45% больных [66, 181, 140, 189, 161]. ОПП чаще развивается в первые дни госпитализации: 50% — в первые 4 дня, 70–90% — впервые 7 дней [161]. При острой декомпенсации ХСН и ОКС развитие ОПП ассоциируется с более продолжительной госпитализацией, более высоким риском общей и кардиальной смертности, частотой регоспитализаций и прогрессированием ХБП при ее наличии до 4–5-ой стадий [9, 18].

При сердечной недостаточности летальность обратно пропорциональна СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а ОПП протекает более тяжело у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими сохраненную ФВ [57, 89, 58]. Также следует отметить, что риск летальных исходов растет независимо от транзиторности или устойчивости ОПП, даже незначительное повышение сКр (на 0,3 мг/дл [26,6 мкмоль/л]) ассоциируется с ростом смертности, при этом подтверждено наличие биологического градиента: более тяжелое ОПП связано с более высоким риском смерти [91]. Развитие ОПП при остром КРС 1-го типа обусловлено, прежде всего, нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления. Резистентность к диуретической терапии развивается часто: в таких случаях назначение высоких доз или комбинаций диуретиков может явиться дополнительным механизмом прогрессирования ОПП. При гиперволемии, резистентной к диуретикам, несмотря на оптимизацию сердечного выброса, возможно использование экстракорпоральной ультрафильтрации [185].

Для КРС 2-го типа характерно наличие хронической патологии сердца, приводящей к прогрессированию ХБП. Нарушение функционального состояния почек широко распространено среди пациентов с ХСН (45–63,6 %) [59, 47] и является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечно-сосудистой смерти [88, 154]. Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро-и макроангиопатии, хотя не удалось выявить связи между снижением ФВ ЛЖ и СКФ, показателями центральной гемодинамики, уровнем креатинина сыворотки [141, 121]. Кроме того, для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН. Вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [61].

Предложенная С. Ronco et al. (2010) концепция КРС несколько прояснила ситуацию, однако это только первые шаги по пути изучения этой

сложной и достаточно часто встречающейся патологии. В рамках одного клинического случая в различные временные периоды заболевания возможна взаимная трансформация синдромов (например, между 1-м и 2-м типами КРС), затруднение вызывает дифференциальный диагноз 1-го (острый кардиоренальный синдром) и 3-го (острый ренокардиальный синдром) типов при ОПП, ассоциированном, прежде всего с кардиохирургическими вмешательствами. Один из основных нерешенных вопросов является диагностика КРС на доклинической стадии, которая позволила бы предотвратить, уменьшить степень органного повреждения или, по крайней мере, замедлить прогрессирование кардиально-почечной дисфункции и состояний с высоким риском ее развития [9].

1.2. Частота и факторы риска острого повреждения почек после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

ОПП является нередким осложнением у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам [75, 188, 84]. По эпидемиологическим данным, в США в период с 2000 по 2009 г. каждый год количество пациентов с ОПП увеличилось на 10%, а количество смертей по этой причине возросло в два раза [75]. Вмешательства на сердечных клапанах характеризуются двойной частотой острой почечной недостаточности (ОПН) в сравнении с коронарным шунтированием. Летальность при этой патологии остаётся высокой 14,5 %. Пациенты, которые получали ЗПТ в период ОПН, часто остаются зависимыми от диализа. Длительное восстановление функции почек сказывается на сроках пребывания в стационаре [191, 78, 153, 82, 33, 32, 37, 31, 39, 36, 90, 151, 35, 38, 152].

Длительное время в клинической практике не существовало как общепринятой дефиниции почечной несостоятельности, так и оценки потенциала риска развития и/или её прогрессирования. В настоящий момент корректная идентификация данного патологического синдрома в интенсивной терапии ассоциируется с термином «острое повреждение почек» (ОПП). В 2005 г. в Амстердаме на учредительной конференции Acute Kidney Injury Network (AKIN) инициативная группа, состоявшая из специалистов в области интенсивной терапии и нефрологии, определила ОПП как «бы-

строе (в течение 48 ч) снижение почечной функции, выраженное в абсолютном повышении уровня сывороточного креатинина (сКр) $\geq 0,3$ мг/дл, уровня сКр $\geq 50\%$ (1,5-кратное от исходного) или снижение объёма мочи (документированная олигурия $< 0,5$ мл/кг/ч более 6 ч)» [120].

Для обеспечения стандартизированного определения ОПП инициативная группа по качеству острого диализа (группа Acute Dialysis Quality Initiative — ADQI) представила новую классификационную систему ОПП, названную RIFLE (R — риск, I — повреждение, F — недостаточность, L — потеря функции, E — конечная стадия) [40]. С тех пор была определена и повсеместно признана клиническая эффективность классификации RIFLE [97]. В классификации RIFLE острая недостаточность почек определена как трёхкратное повышение уровня сывороточного креатинина, или снижение СКФ на 75%, или темпа мочеотделения менее 0,3 мл/кг·ч за 24 ч, или анурия в течение >12 ч.

В 2007 была создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП [18]. Первые результаты деятельности группы AKIN коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (AKIN-критерии). AKIN-критерии предусматривали стратификацию тяжести ОПП на три стадии в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови и объёма мочи (диуреза). Величина СКФ (клиренс креатинина) из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП была исключена. Дальнейшее развитие концепции ОПП связано с деятельностью международной группы экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), которой были несколько модифицированы определение, критерии диагностики, стратификации тяжести ОПП и подготовлены подробные Клинические Рекомендации [95]. Несмотря на имеющиеся недостатки, предложения KDIGO в настоящее время стали общепринятыми и в той или иной степени послужили основой для разработки целого ряда национальных Рекомендаций, в том числе Российских [18]. Выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов — концентрации креатинина в сыворотке крови и объёме мочи. Такой выбор был обусловлен повсеместной распространённостью и доступностью данных параметров.

На сегодняшний день большинство эпизодов ОПП невозможно предсказать ни по клиническим критериям, ни по временным характеристикам, и даже в случае успешного предупреждения некоторых эпизодов ОПП с помощью новейших технологий, это очень трудно доказать [116].

Внедрение в практику классификации RIFLE повышает концептуальное понимание синдрома ОПП и данная классификация уже удачно тестирована на популяции пациентов отделения интенсивной терапии [23]. В проведенных исследованиях сообщается о значительной распространенности определяемого по RIFLE ОПП среди пациентов после кардиохирургических вмешательств и подтверждается связь ОПП с ранней летальностью [30, 155, 67].

В более ранних исследованиях до появления термина ОПП, несостоятельность почек определялась как острая почечная недостаточность (ОПН). Поэтому при анализе литературных источников до 2005 г мы будем использоваться оба эти термина (ОПН и ОПП).

Исследовались факторы риска развития ОПН после кардиохирургических вмешательств [31, 33, 143, 37, 39, 36, 151, 45, 20]. Показано, что тип хирургического вмешательства и ряд факторов были ассоциированы с увеличенным риском развития ОПН, а именно, женский пол, левожелудочковая дисфункция или наличие застойной сердечной недостаточности, диабет, атеросклероз периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких, дооперационное использование внутриаортального баллона, неотложное хирургическое состояние и повышенный дооперационный креатинин сыворотки. Этот последний фактор, вероятно, обладает наибольшей прогностической способностью, с риском развития ОПН, приближенным к 10–20 %, у больных с начальным дооперационным креатинином от 2,0 до 4,0 мг/дл. У больных с дооперационным креатинином более 4,0 мг/дл, риск ОПН повышается до 25–28 %. Важно, что почти все определенные факторы риска связаны или с ухудшением почечной перфузии или уменьшением почечного резерва.

Несколько других факторов риска были выделены, но их значение спорно и, таким образом, отдельно они не играют важной роли в определении риска для развития ОПН. Суммарно, однако, эти факторы могут быть важными и потенциально поддающимися изменению. Они включают факторы, специфично связанные с видом и протоколом операции, потребностью в гемотрансфузии, а также использованием и сроками ИК [160, 85, 136].

Один из самых спорных факторов риска — АКШ без искусственного кровообращения против традиционного шунтирования с использованием ИК. АКШ без ИК, очевидно, может быть связан с большей гемодинамической неустойчивостью из-за компрессии желудочков сердца, чтобы получить доступ к коронарным артериям. Это сравнение позволяет отделить факторы риска, специфично связанные с процедурой шунтирования не-

посредственно, от других пери-, интра- и послеоперационных факторов. Ранее нерандомизированные исследования позволили предположить, что почечное канальцевое повреждение (как оценено почечными маркерами), было меньше в группе АКШ без ИК [118, 92].

Далее проведенные исследования также пострадали от недостатка рандомизации и различий в сопутствующей патологии пациентов и начального риска для развития ОПН между АКШ без ИК и группы пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК связаны с образованием свободного гемоглобина и железа путем гемолиза, который, как правило, встречается во время процедуры. [190]. Гемолиз может быть вызван кардиотомией, продолжительностью перфузии, окклюзией насосов, турбулентным течением в оксигенаторе, и возвратом крови через клеточную мембрану. Это может способствовать оксидативному стрессу и почечному канальцевому повреждению [123].

Проводилось исследование, в котором оценивался риск развития ОПН после кардиоторакальных операций. Целью стало выбрать пациентов, у которых выявлен высокий риск, и затем выработать стратегию, направленную на нефропротекцию [139, 76]. Было проанализировано 33217 пациентов из большой выборки. Подсчет делается на основе дооперационных факторов риска. В самой низкой группе риска риск для ОПН составлял 0,4%, тогда как в самой высокой группе риска — поднялся до 21,5%. Г.М. Чертовид (1997) [139] исследовал риск развития ОПН у 43642 пациентов, которые перенесли кардиохирургическое вмешательство. Он смог определить важные дооперационные клинические переменные, такие как возраст пациента, дооперационный клиренс креатинина, использование внутриаортального баллона и левожелудочковая дисфункция, предсказывающие последующее развитие ОПН.

Как упомянуто выше, пациенты, которые подвергаются кардиохирургическому вмешательству, часто получают незначительные или существенные повреждения почек. Пациенты со свежим перенесенным инфарктом миокарда имеют сниженную почечную перфузию. В некоторых случаях пациенты могут быть в кардиогенном шоке и потребовать инотропной поддержки или внутриаортальной контрапульсации. Это состояние может утяжеляться при использовании мочегонных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, которые ухудшают ауторегуляцию почечного кровотока [119].

Кроме того, эпизоды дооперационной гипотензии могут привести к эндотелиальному повреждению, которое может ухудшить синтез сосудорасширяющих веществ, таких как эндотелиальный оксид азота, и вызывать вазоконстрикцию в результате выброса эндотелина, катехоламинов, и ангиотензина II, вызывая далее канальцевую ишемию и повреждение [157, 105, 24].

Интраоперационный период — критическое время, когда пациенты подвергаются воздействию анестезии и ИК. Это приводит к гемодинамическим эффектам и также к активации врожденных и адаптивных иммунных ответов, которые могут иницировать или усугубить почечное повреждение. Оперативное вмешательство в условиях ИК связано со значительными изменениями гемодинамики и поддержание сердечно-сосудистой стабильности во время операции требует взаимодействия между функцией аппарата ИК и показателями пациента, такими как системное сосудистое сопротивление, венозное сопротивление и т. д. Конечная цель — поддержать региональную перфузию на уровне, который поддерживает оптимальную клеточную функцию и функцию органов. Таким образом, любое снижение почечной перфузии во время ИК в зависимости от величины и продолжительности может привести к значительному клеточному повреждению [104, 55].

Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК способствуют развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Контакт компонентов крови с искусственной поверхностью шунта, реперфузия в зоне ишемии, наличие в крови эндотоксинов, операционная травма, непальсирующий кровоток и существующая ранее левожелудочковая дисфункция — это все возможные причины ССВО в этом случае [63]. При его самой тяжелой форме спектр повреждений включает один или более из следующих клинических проявлений: легочное, желудочно-кишечное, почечное, со стороны ЦНС, и миокардиальная дисфункция; коагулопатия; вазодилатация и увеличение сосудистой проницаемости; гемолиз; гипертермия; и увеличенная восприимчивость к инфекции. Исход этой обобщенной воспалительной реакции в пределах почечной ткани неизвестен. Интересно, что на модели почечного повреждения у животного восстановление кровотока после ишемии ясно продемонстрировало патологическую роль внутритканевого воспаления и выработки провоспалительных цитокинов и свободных радикалов в формировании канальцевого повреждения. Эта местная воспалительная реакция в экспериментальной модели идентична рассмотренной в большем масштабе во время ИК [63, 112, 167, 124, 54].

Кардиохирургические вмешательства с ИК подвергают кровь воздействию нефизиологических поверхностей и вызывают выброс свободного гемоглобина в кровоток. В присутствии оксидантов, таких как перекись водорода и супероксид, выделяется низкомолекулярное железо из гема в кровоток. Это окислительно-восстановительное активное железо в состоянии участвовать в органических и неорганических реакциях кислородных радикалов, таких как стимулирование перекисного окисления липидов и каталитическое формирование повреждающих гидроксильных радикалов с последующим повреждением тканей [128]. Реперфузионное повреждение во время кардиохирургических вмешательств может усилить оксидантный стресс при наличии свободного циркулирующего железа. Однако K.R. Tuttle et al. (2003) [136] не могли найти связь между низкой железосвязывающей способностью и риском для ОПН после кардиохирургических вмешательств.

Послеоперационные события, которые являются критическими, воздействуют на почечную функцию аналогично традиционным причинным механизмам, рассматриваются в виде адекватной интенсивной терапии. Таким образом, использование вазоактивных средств, воздействие нефротоксичных лекарств, гемодинамическая неустойчивость, гиповолемия, и сепсис/ССВО — все критические события, которые могут привести к повреждению почки. Критическим фактором является послеоперационная потребность в любом препарате с положительным инотропным действием или механическая поддержка. При наличии послеоперационной желудочковой дисфункции риск значительного почечного повреждения становится очень высоким, поскольку скомпрометированная почка подвергается низкому уровню перфузионного давления. Патогенез повреждения почки во время АКШ сложен и объединяет гемодинамический, воспалительный и другие механизмы, которые взаимодействуют на клеточном уровне. В настоящее время нет фармакологических препаратов, демонстрирующих эффективность в профилактике почечной дисфункции после кардиохирургических вмешательств.

В конечном счете успешная терапия будет использовать стратегии, направленные на множественные звенья патогенеза. Эта интегрированная стратегия предназначалась бы для гемодинамического, воспалительного, и окислительного патогенетических путей и направлена на все точки клеточного повреждения и в дальнейшем на отсроченные механизмы, такие как канальцевая регенерация [137, 176, 107].

Представляет интерес изучение факторов риска ОПП, связанных с исходным соматическим состоянием пациентов и характеристикой опе-

рации АКШ. Б.Г. Искендеров с соавт. (2013) [5] изучали частоту развития и факторы риска ОПП, а также особенности его течения в послеоперационном периоде у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых операции АКШ. В открытое клиническое исследование включили 548 пациентов (331 мужчина и 217 женщин) в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст 58 ± 8 лет), которым в плановом порядке выполнялось АКШ с применением ИК. Контингент представлял сплошную выборку, пациенты повторно обследовались через 3 месяца после выписки из стационара. В исследовании у пациентов с нормальной функцией почек, подвергнутых АКШ, ОПП выявлено в 24,1% случаев. Сравнительно низкая частота ОПП в данном случае объясняется несколькими факторами. В первую очередь операция АКШ проводилась в плановом порядке.

Известно, что экстренные коронарные вмешательства, выполняемые у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, сами по себе являются факторами повышенного риска развития ОПП [82, 138]. Кроме того, экстренная операция сопряжена с выполнением рентгенконтрастного исследования — коронарной ангиографии перед операцией, что увеличивает риск контраст-индуцированной нефропатии, следовательно, риск развития ОПП [110, 84]. Госпитальная летальность в данном исследовании была ниже по сравнению с результатами крупного исследования, проведенного С.Е. Hobson et al. (2009) [29], включавшего более 4000 подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам пациентов, и она составила 7,6% и 8,9%, соответственно. В данном исследовании исключались пациенты, имеющие хирургические и/или клинические осложнения после операции, поскольку известно, что возникновение хирургических осложнений особенно в течение первых 48 ч после АКШ, требующих повторной рестернотомии, резко увеличивает риск ОПП, и госпитальная летальность достигает 80% [156, 115, 110, 29]. У данной категории пациентов наиболее значимыми предикторами ОПП стали хирургические факторы, в частности, продолжительность операции и ИК, необходимость проведения искусственной вентиляции легких и инотропной медикаментозной терапии более 48 ч после операции, а также коморбидные состояния — постоянная форма фибрилляции предсердий, застойная ХСН, артериальная гипертензия и возраст больше 60 лет.

Все это подчеркивает важность оптимизации тактики операции и коррекции коморбидных состояний для предупреждения развития ОПП и, тем самым, улучшения прогноза у пациентов, подвергнутых АКШ [5].

1.3. Новые биомаркеры оценки функционального состояния почек у пациентов после кардиохирургических операций: молекула почечного повреждения-1 (KIM-1), цистатин С

Продолжается поиск ранних предикторов развития ОПП после кардиохирургических вмешательств и оценка их информативности в сравнении с классическим маркером почечной функции — сывороточным креатинином (сКр) [100, 26, 172]. На основании значений сКр одним из расчетных способов оценивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В качестве альтернативы сКр и СКФ изучаются новые биомаркеры: цистатин С, интерлейкин-18, липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase associated lipocalin — NGAL), молекула почечного повреждения 1 типа (kidney injury molecule — KIM-1) и др. [169, 129, 158].

KIM-1 — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, локализованный преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток признан одним из самых чувствительных маркеров ОПП [100]. После повреждения канальцев почек, KIM-1 начинает выводиться с мочой. Исследуется концентрация KIM-1 в моче и сыворотке крови [99]. Ее высокие уровни предполагают неблагоприятный исход ОПП [187]. Снижение протеинурии путем ренин-ангиотензин-альдостероновой блокады сопровождается снижением экскреции KIM-1 с мочой [74, 102]. Кроме того, KIM-1 воздействует на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки, что значительно ускоряет процесс восстановления функции почек [103].

Таким образом, KIM-1 является не только диагностическим маркером, но и повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани. KIM-1 — белок, обнаруживаемый в моче после ишемического или токсического повреждения [99], а повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (IL-18) в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей [125]. Экскреция лизосомального фермента N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (NAG) с мочой является чувствительным и ранним качественным и количественным маркером канальцевого повреждения [142]. Одновременное исследование трех биомаркеров (матриксной металлопротеиназы-9, NAG

и KIM-1) в моче у больных после кардиохирургических операций повышает чувствительность метода.

Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при pH 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гамма-глобулину (post-gamma-globulin); впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи [182, 126]. Это белок, который 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; 2) полностью метаболизируется в почках; 3) свободно фильтруется через клубочковую мембрану; 4) не секретируется проксимальными почечными канальцами [149, 172, 53].

Ингибиторная активность цистатина С жизненно необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются специфическими мишенями его действия. Является ингибитором цистеиновых протеиназ, блокирует их активность и, тем самым, осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса. По многочисленным исследованиям, в норме сывороточные уровни цистатина С обусловлены: 1) постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса и 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями. При патологии его уровень в крови повышается. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Кроме этого, сывороточные уровни цистатина С повышаются: 1) при сердечной недостаточности; 2) на ранних стадиях преэклампсии; 3) при некоторых онкологических заболеваниях и 4) при болезни Альцгеймера [8, 27, 184]. В большинстве исследований обнаружено, что референтный интервал значений концентрации цистатина С в сыворотке составлял (5 и 99 перцентиль): 1) 0,52–0,90 мг/л для женщин со средним значением 0,71 мг/л и 2) 0,56–0,98 мг/л — для мужчин, среднее значение — 0,77 мг/л [42]. В ранних исследованиях был сделан вывод, что сывороточные уровни цистатина С не зависят ни от пола, ни от массы тела, ни от мышечной массы, ни от возраста (до 50 лет) [165, 102, 168, 28]. В целом считается, что уровни цистатина С гораздо меньше зависят от пола, возраста, расы и мышечной массы и ожирения, чем уровни креатинина.

Предположение, что цистатин С может быть маркером СКФ было сделано ещё в 1979 г., сразу после того, как было обнаружено, что в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе его уровень в 13 раз выше, чем у здоровых лиц [108].

В 2005 г. были проведены сравнительные эксперименты по выяснению зависимости уровней цистатина С в сыворотке от значений СКФ, измеряемых с помощью «золотого стандарта», и была предложена формула для расчета СКФ по цистатину С [169]. С того времени опубликованы результаты многих исследований, посвященных сравнению точности и надежности креатинина и цистатина С, как индикаторов СКФ. Мета-анализ, обобщающий 46 статей и 8 неопубликованных кратких отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4500 пациентов и лиц контрольных групп, показал, что цистатин С дает более точное приближение к реальным (измеряемым) значениям СКФ, чем креатинин. Так, коэффициент корреляции между концентрацией цистатина С и СКФ составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения AUC ROC (area under curve of receiver operator characteristic) для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина [70].

У 451 пациента СКФ определяли по «золотому стандарту» (клиренс ио-гексола) и сопоставляли со значениями СКФ, определенными по цистатину С и по креатинину (по формуле Кокрофта-Гаулта) и соотносили с показателями индекса массы тела (ИМТ). Как оказалось, определение СКФ по цистатину С дает более точные результаты даже без учета антропометрических показателей, чем определение СКФ по креатинину с учетом таких показателей, как пол, возраст и вес тела [168]. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [22, 28]. В 2004 г. цистатин С был одобрен официально FDA (Администрацией пищевых и лекарственных препаратов США) как маркер для определения СКФ.

У пациентов с артериальной гипертензией высокая скорость экскреции альбумина в моче связана с атеросклеротическими повреждениями сосудов и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. У 60 пациентов с гипертензией определяли клиренс креатинина, сывороточные уровни цистатина С, толщину интима-медиа, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Цистатин С и показатели скорости экскреции альбумина были независимо связаны со средними показателями систолического давления. Авторы полагают, что «цистатин С — это полезный для использования показатель ренальной функции, который может быть маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений у пациентов с гипертензией» [164].

У 55 пациентов без ХБП, но с риском ренальной дисфункции, определяли сывороточные уровни цистатина С, креатинина, а также клиренс креатинина. Уровни маркеров составляли: креатинина — $1,00 \pm 0,85$ (0,40–5,61) мг/дл; цистатина С — $1,19 \pm 0,79$ (0,49–4,70) мг/л, клиренс креатинина составлял

92,74 ± 52,74 мл/мин/1,73 м². Уровни цистатина С коррелировали с СКФ сильнее, чем уровни креатинина. Для развития ОПН диагностическая ценность у сывороточного цистатина С была значительно выше, чем у сывороточного креатинина, и площадь под ROC-кривой составляла 0,927 и 0,694 соответственно. У половины пациентов было ОПП, но только у 20% был высокий креатинин, а высокий сывороточный цистатин С был у 76% пациентов [163].

При обследовании 442 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, было обнаружено, что у пациентов, у которых развивалось ОПП, уровни плазменного цистатина С возрастали на 12–24 ч раньше, чем плазменного креатинина. Авторы считают, что «в общей популяции пациентов ОАРИТ плазменный цистатин С более эффективный и ранний маркер снижения ренальной функции, чем креатинин плазмы» [147].

Цистатин С — это не только точный маркер СКФ, но и предиктор сердечно-сосудистых осложнений, связанных с нарушением ренальной функции, а также и маркер тяжести сердечной недостаточности и ОКС [4].

Согласно современным клиническим рекомендациям, тяжесть протеинурии и степень СКФ являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [98]. Чем выше эти показатели, тем хуже прогноз: 1) при ОКС; 2) после чрескожных кардиоинтервенционных процедур [144]; 3) после аортокоронарного шунтирования [62]; 4) при системной тромболитической терапии [48]. И хотя тяжесть ренальной дисфункции в большей степени предсказывает общую смертность, патология почек играет важную роль также и в повышении смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности [180]. Более того, при госпитализации по поводу сердечной недостаточности ухудшение ренальных функций является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели сердечной недостаточности, измеренные при поступлении [66, 181, 88].

Цистатин С — маркер для диагностики ренальной дисфункции после кардиохирургических вмешательств. Традиционно такая оценка проводится с помощью креатинина, и, как правило, ее результаты сильно запаздывают. Показатели СКФ, определенные у 61 пациента, подвергшихся АКШ, с помощью сывороточных цистатина С и креатинина сравнивали с таковыми, полученными с помощью «золотого стандарта», и с клиренсом креатинина (за 24 ч). Как оказалось, с реальными значениями СКФ наиболее сильно коррелировали значения СКФ, определенные с помощью цистатина С. Более того, значения СКФ (по цистатину С) значительно превосходили по точности значения СКФ по креатинину, особенно в диапазоне СКФ <80 мл/мин/1,73 м². При расчетных значениях СКФ <80 мл/мин/1,73 м²

цистатин С имел чувствительность 89% и специфичность 96%, а для СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — чувствительность 86% и специфичность 96%. Авторы считают, что «цистатин С — лучший маркер для выявления малых изменений СКФ у пациентов, подвергшихся АКШ. Это может обеспечить лучшее выявление пациентов с нарушением ренальных функций» [46].

При наблюдении 50 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК, уровни цистатина С и креатинина измерялись до и после операции. СКФ определяли по цистатину С и креатинину. Получены результаты, что наиболее чувствительными ранними показателями ренальной дисфункции после ИК были сывороточный цистатин С и СКФ, определенная с его помощью [69].

У 150 пациентов, перенесших операции с ИК, уровни цистатина С определяли до операции и через 2, 24 и 48 ч после операции. ОПН диагностировалась как повышение сывороточного креатинина ≥ 50% или ≥ 0,3 мг/дл через 3 дня после операции. ОПН была диагностирована у 47 пациентов (31,3%), именно у этой группы пациентов в каждом измерении уровни цистатина С были повышены (по сравнению с пациентами без ОПН). Авторы полагают, что «повышение цистатина С, измеряемое после операции с применением АИК, коррелирует с развитием ОПН» [131].

Изменение креатинина сыворотки — стандартная методика, используемая, чтобы определить и контролировать развитие ОПП. Этот маркер является несоответствующим по ряду причин, включая тот факт, что изменения креатинина сыворотки отсрочены во времени после ОПП и, следовательно, креатинин не является ранним маркером ОПП. Поэтому существует необходимость в ранних биомаркерах для диагностики ОПП [41]. Есть также потребность в биомаркерах, которые будут прогностически значимыми. Есть ограниченное число биомаркеров, и из этого списка клинически значимыми, вероятно, будут KIM-1, NGAL, цистатин С [52].

1.4. Применение натрийуретических пептидов для диагностики сердечной недостаточности и определения отдаленного прогноза

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (NT-proBNP) — показатель ранних стадий сердечной недостаточности. Основные показания к применению: подтверждение диагноза сердечной

недостаточности (прежде всего дисфункции левого желудочка), уточнение причин остро возникшей одышки, оценка состояния больных с сердечной недостаточностью и контроль лечения [50]. Основные натрийуретические гормоны — предсердный (ANP) и мозговой (BNP) являются регуляторами водно-солевого обмена в организме и важны для регуляции кровяного давления. Синтезируются кардиомиоцитами в желудочках сердца. Основным стимулом их секреции является увеличение давления в левом желудочке сердца, увеличение давления в камерах сердца при дисфункции левого желудочка. Они являются антагонистами альдостерона/ренин-ангиотензиновой системы. Результатом этого является уменьшение реабсорбции натрия в дистальных канальцах и усиление выделения его с мочой. BNP оказался наиболее показательным в качестве маркера при желудочковой дисфункции, поскольку его содержание в крови повышается в зависимости от степени сердечной недостаточности. Мозговой натрийуретический пептид: название «мозговой» получил из-за того, что впервые был выделен из мозга свиньи [25]. К настоящему времени получены данные, что уровень NT-proBNP возрастает в крови значительной части больных с острым коронарным синдромом, являясь важным свидетельством развития сердечной недостаточности, а степень увеличения его концентрации в крови этих пациентов определяет прогноз заболевания в отдаленные сроки. Доказана связь между уровнем содержания натрийуретических гормонов В-типа и исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, поскольку повышенная концентрация этих гормонов свидетельствует о более высокой вероятности смертельного исхода или сердечной недостаточности независимо от других прогностических факторов, включая фракцию сердечного выброса [148]. Повышение содержания в плазме BNP выявляется раньше при дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности, по сравнению с их признаками, выявляемыми при инструментальных исследованиях, включая ЭхоКГ. Это делает практически незаменимым определение содержания BNP в крови для ранней диагностики этих патологий [50]. Данный маркер становится во всем мире стандартом в ранней диагностике сердечной недостаточности.

По рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности (2001, 2016) определение содержания натрийуретического гормона проводят в следующих ситуациях: диагностика ранних стадий сердечной недостаточности, скрининговые исследования с целью выявления пациентов с высокой вероятностью наличия сердечной недостаточности, оценка эффективности проводимой

терапии у больных с сердечной недостаточностью, оценка прогнозов течения заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью [50, 14].

Натрийуретические гормоны являются регуляторами водно-солевого обмена в организме. Основным стимулом их секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца, увеличение давления в камерах сердца при локальной или глобальной дисфункции левого желудочка. При сердечно-сосудистой патологии натрийуретические пептиды отражают сократительную функцию сердца, поэтому могут быть использованы для диагностики сердечной недостаточности до проведения инструментального обследования. С этой целью рекомендуется использовать пептиды В-типа. Показано высокое отрицательное прогностическое значение натрийуретических пептидов В-типа (>90%) в диагностике сердечной недостаточности. Первые результаты подбора терапии под контролем BNP при хронической сердечной недостаточности показали обнадеживающие результаты, которые могут послужить основой для проведения крупных рандомизированных проспективных исследований [148, 86].

В многоцентровом исследовании у 480 пациентов с ОЧН измеряли уровни цистатина С и NT-proBNP. Наблюдение проводилось в течение 12 месяцев. За это время смертность от всех причин составила 25,4%. При уровне цистатина С выше медианного (1,3 мг/л) отмечался наиболее высокий относительный риск смертности — 3,2. При этом смертность возрастала в каждой тертили цистатина С и в каждой тертили NT-proBNP. Сочетанное определение уровней обоих маркеров в каждой тертили еще больше улучшало стратификацию рисков. Более того, у пациентов с нормальным креатинином повышенный цистатин С был связан с повышенным риском смертности в течение года. Если креатинин и цистатин С были нормальными, смертность составляла 12,6%, если был повышен только цистатин С — 40,4% [145].

У 880 клинически стабильных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями измеряли уровни цистатина С, креатинина и NT-proBNP в сыворотке. Как оказалось, с уровнями NT-proBNP более сильно коррелировали уровни цистатина С ($r = 0,60$), но не креатинина ($r = 0,46$). Определение клиренса креатинина в образцах мочи 160 пациентов показало, что значения СКФ по цистатину С совпадали со значениями, полученными по клиренсу креатинина, и были независимы от уровней NT-proBNP. Более того, как оказалось, определение СКФ на основе клиренса креатинина дает ложно заниженные значения СКФ как при низких (от 12 до 238 пг/мл), так и при

средних (от 241 до 990 пг/мл) уровнях NT-proBNP. Авторы сделали вывод, что «у пациентов без тяжелой сердечной недостаточности, установленной согласно низким сывороточным уровням NT-proBNP, определение СКФ по формулам, основанным на креатинине, занижает почечные функции». Авторы полагают, что «прогностическое значение уровня цистатина С для кардиальных пациентов может быть как результатом его сильной корреляции с уровнем NT-proBNP, так и его высокой способности предсказывать почечные функции у пациентов как с сердечной недостаточностью, так и без нее» [159]. Отметим, однако, что в данной работе измерение СКФ по экзогенным маркерам не проводилось.

У 464 пациентов (средний возраст 74 года), поступивших с симптомами СН, проводились эхокардиография и сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP. Срок наблюдения составлял 10 лет. Как оказалось, пациенты с цистатином С в верхней четверти имели отношение рисков кардиоваскулярной смертности, равное 3,92 (1,23–4,90). Если при этом и NT-proBNP тоже был в верхней четверти, то риски составляли: в течение первых пяти лет — 17,04 (1,80–163,39), а в течение 10 лет — 13,61 (2,56–72,24). Как полагают авторы: «сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP — мощная комбинация биомаркеров для предсказания кардиоваскулярной смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью» [43].

1.5. Течение КРС в госпитальный период и отдаленные исходы у пациентов ИБС после операции АКШ

Установлено, что наличие ОПП и его тяжести является независимым предиктором долгосрочной смертности [83, 29, 111]. Так, относительный риск смерти после операции на сердце при развитии ОПП возрастает в 7,9 раза [83, 29, 111]. Некоторые исследования, сфокусированные на отдаленной выживаемости, были ограничены неоднородностью когорты пациентов и часто включали пациентов с предшествующим хроническим заболеванием почек. Кроме того, большинство этих исследований включали только пациентов с тяжелой степенью ОПП и не имели адекватную контрольную группу [122, 109, 192, 71]. В исследованиях говорится о взаимосвязи между ОПП, определяемому по RIFLE, и значительным риском отдаленной летальности среди большой когорты кардиохирургических пациентов [133]. С. Е. Hobson (2009) [29], S. Yavas (2007) [133] оценивали

риск отдаленной летальности, связанной с ОПП (определяемым по RIFLE) после кардиохирургических вмешательств, в большой одноцентровой когорте пациентов, не имевших в анамнезе хронического заболевания почек, которым потребовалось, по меньшей мере, 24-часовое пребывание в хирургическом отделении интенсивной терапии (ОИТ), а также определяли имеется ли зависимость риска от типа операции.

Пациенты, имевшие в анамнезе ХБП любой стадии, были исключены. Пациенты были разделены по типу оперативного вмешательства: изолированное АКШ, клапанные операции (включая операцию на клапанах в сочетании с другими вмешательствами), хирургия аорты (включающая операцию на аорте в сочетании с другими вмешательствами), трансплантация сердца и торакальные операции (включая трансплантацию легких). Для каждого пациента регистрировалась потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ). ОПП определялось в соответствии с классификацией RIFLE как изменение уровня СКр за период госпитализации в сравнении с исходным уровнем СКр пациента до хирургического вмешательства. Отсутствие восстановления функции почек определялось в случае потребности в проведении ЗПТ на момент выписки.

В большой одноцентровой когорте пациентов с отсутствием в анамнезе хронического заболевания почек, которым выполнялось кардиоторакальное вмешательство и которые были выписаны из стационара, ОПП, характеризующееся небольшими изменениями уровня СКр за период госпитализации, ассоциировалось с отсроченным риском летального исхода. Даже пациенты, у которых отмечалось полное восстановление функции почек на момент выписки из стационара, имели повышенный риск летального исхода в течение 10 лет по сравнению с пациентами без ОПП. Этот риск летального исхода существовал независимо от других послеоперационных осложнений и сопутствующих заболеваний. Через 10 лет после операции выживаемость пациентов с ОПП составила 44% по сравнению с 63% пациентов без поражения почек. Данное исследование является первым детализированным сообщением о связи между отсроченной летальностью после кардиохирургических операций и ОПП.

Разделение пациентов на подгруппы согласно проводимым хирургическим вмешательствам и исключение пациентов с ХБП обеспечило формирование гомогенности изучаемой популяции. В данном исследовании ОПП ассоциировалось с отсроченным риском летальности для подгрупп пациентов, которым проводили АКШ, операции на аорте. Среди пациентов с клапанными операциями лишь при классе RIFLE-F (недостаточность) был

значительно больший риск летальности. В подгруппе пациентов с операциями на клапанах отмечалось значительное превалирование застойной сердечной недостаточности, при этом застойная сердечная недостаточность независимо ассоциировалась с отсроченной летальностью в многофакторной модели. Возможно, имеется перекрестное влияние ОПП и застойной сердечной недостаточности в данной группе пациентов. Также вероятно, что причина ОПП у пациентов после операции на клапанах сердца отличается от таковой для пациентов после АКШ.

Несмотря на то, что на основе данных статистики невозможно сделать вывод о влиянии типа хирургического вмешательства на эффект ОПП в отношении летальности, представленные результаты свидетельствуют, что дальнейшее наблюдение за специфическим влиянием ОПП в различных хирургических группах является оправданным [29].

Выводы данных исследований должны способствовать более тщательному мониторингу после выписки из стационара среди пациентов, перенесших ОПП, что в настоящий момент практически не проводится в клинической практике у пациентов с ОПП средней тяжести. ОПП может приводить к прогрессированию почечного повреждения после острого эпизода, несмотря на видимую нормализацию уровня сывороточного креатинина. Это важно понимать каждому терапевту, который занимается послеоперационным ведением кардиохирургических пациентов, а в последующих исследованиях необходимо обеспечить оптимальное наблюдение после выписки из стационара за функцией почек у пациентов с небольшим периоперационным повышением СКр, независимо от восстановления функции почек на момент выписки. Особенно важно, что даже среднетяжелое течение хронического заболевания почек является значительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [29].

Следует отметить, что в большинстве исследований риск развития ОПП изучался у пациентов, которым, наряду с АКШ, выполнялись сопутствующие кардиохирургические вмешательства (коррекция клапанных пороков, пластика аневризмы аорты и т. д.) [83, 29]. В исследования также включали пациентов с ранними послеоперационными осложнениями, требующими повторной операции и/или корригирующих процедур [130, 29, 111], или пациентов, уже имевших почечную дисфункцию, которая существенно увеличивает частоту развития ОПП после операции [115, 138]. Однако у пациентов, подвергнутых АКШ без сопутствующих хирургических вмешательств и с сохранной функцией почек, риск развития ОПП и

оценка его исходов изучены недостаточно. Также известно, что, несмотря на реваскуляризацию миокарда и улучшение госпитальных и отдаленных результатов у большинства больных, перенесших острый инфаркт миокарда, некоторые пациенты остаются в группе высокого риска [110, 82].

Б.Г. Искендеров с соавт. (2013) [5], изучавший послеоперационный период у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых операции АКШ, отмечает, что госпитальная летальность была ниже, по сравнению с результатами крупного исследования, проведенного С.Е. Hobson et al. (2009) [29], включавшего более 4000 подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам пациентов, и она составила 7,6% и 8,9% соответственно.

В данном исследовании исключались пациенты, имеющие хирургические и/или клинические осложнения после операции. Поскольку известно, что возникновение хирургических осложнений особенно в течение первых 48 ч после АКШ, требующих повторной рестернотомии, резко увеличивает риск ОПП, и госпитальная летальность достигает 80% [29, 115, 110, 156].

Преимуществом операции АКШ на работающем сердце без искусственного кровообращения признана меньшая частота развития острого повреждения почек. Однако дальнейшее течение кардиоренального синдрома исследовано недостаточно. Будущие исследования предполагают изучение механизмов развития хронической болезни почек и поиск возможности улучшения скрининга, лечения и предупреждения. Актуальным остается вопрос прогнозирования исходов ОПП (его персистенция в течение 3-х месяцев) и изучения отдаленных исходов клубочковой функции почек после операции АКШ, в том числе по методике вмешательства на работающем сердце, без ИК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Северный государственный медицинский университет». База набора материала — терапевтические отделения, отделение кардиохирургии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», поликлиники Архангельска, Северодвинска, Новодвинска.

2.1. Объект и дизайн исследования

В работу включен 141 больной, перенесший операцию АКШ на работающем сердце без ИК.

Таблица 1

Характеристика обследованной группы пациентов

Признак	Значение
Возраст во время операции, годы, mean (SD)	59,2 (7,3)
Возраст во время операции, n (%)	
Моложе 55 лет	41 (29,1%)
55 до 65 лет	70 (49,6%)
65 до 75 лет	28 (19,9%)
Старше 75	2 (1,4%)
Мужской пол, n (%)	103 (73%)

Признак	Значение
Диабет, n (%)	27 (19,1%)
Артериальная гипертензия, n (%)	136 (96,5%)
Фракция изгнания, %, mean (SD)	56,8 (9,1)
Инфаркт миокарда в прошлом, n (%)	81 (57,4%)
Количество шунтов, Me (IQR)	3 (2;3)
Количество шунтов, n (%)	
1 шунт	3 (2,1%)
2 шунта	48 (34,1%)
3 шунта	77 (54,6%)
4 шунта	13 (9,2%)
Функция почек	
Дооперационный сКр, (мкмоль/л), mean (SD)	84,1 (24,2)
Дооперационная СКФ (мл/мин/1,73 м ²), mean (SD)	83,1 (25,9)
Дооперационная СКФ (MDRD), n (%)	
СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ²	52 (36,9%)
СКФ 60 до 89 мл/мин/1,73 м ²	66 (46,8%)
СКФ 30 до 59 мл/мин/1,73 м ²	22 (15,6%)
СКФ 15 до 29 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,7%)
Дооперационная протеинурия, n (%)	n 110 8 (7,3%)
Дооперационные препараты, n (%)	
Бета-блокаторы	122 (86,5%)
Ингибиторы АПФ или БРА	109 (77,3%)
Аспирин	106 (75,2%)
Статины	75 (53,2%)

По исходной СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI, пациенты распределились следующим образом: более 60 мл/мин/1,73 м² — 120 чел. (85,1%); <60 мл/мин/1,73 м² — 21 пациент (14,9%).

Исследование было продольным обсервационным и выполнялось в 2 этапа, включая ретроспективную и проспективную части.

Методом сплошной выборки в ретроспективное исследование включены 111 больных ИБС, (72,1% мужчин и 27,9% женщин), средний возраст пациентов составил 59,6±7,9 года, которым выполнена операция изолиро-

ванного АКШ без ИК в 2010 г. в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич».

В проспективное исследование включено последовательно 30 пациентов, из них 23 (76,7%) мужчины, средний возраст — 57,9±4,7 года, которым выполнена операция АКШ на работающем сердце в мае — сентябре 2012 г.

Дизайн ретроспективного исследования.

1. Оценивалась исходная функция почек по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям. СКФ рассчитывалась по формулам MDRD и СКD-EPI.
2. В пределах первых 48 часов после операции оценивалась частота и тяжесть ОПП по критериям KDIGO по динамике сКр.
3. Определялись факторы риска развития ОПП.
4. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась до АКШ и через 7 суток после операции для оценки систолической функции ЛЖ.

Критерии включения в ретроспективное исследование:

1. Сплошная выборка пациентов, перенесших операцию изолированного АКШ без ИК в 2010 г.
2. Информированное согласие на обработку персональных данных в истории болезни.

Критерии не включения:

1. Значительное снижение функции почек с потребностью в остром или хроническом диализе перед операцией.
2. Одновременное выполнение АКШ и вмешательства на клапанах сердца.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол № 03/4-12 от 17.04.2013).

Характеристика пациентов ретроспективной группы (n=111).

Из сопутствующей патологии 24 пациента (21,6%) имели сахарный диабет (СД), 107 (96,4%) человек — артериальную гипертензию (АГ). Уровень холестерина составил — 5,4±1,3 ммоль/л. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ была 57±10%. Исходная рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² определена у 95 чел. (85,6%); рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² у 16 пациентов (14,4 %), (таблица 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по СКФ до операции АКШ (n=111)

Градация	СКФ мл/мин/1,73 м ²	До операции (абс., %)
1	> 90	54 (48,7%)
2	60–89	41 (36,9%)

Продолжение таблицы 2

Градация	СКФ мл/мин/1,73 м ²	До операции (абс., %)
3	30–59	15 (13,5%)
4	15–29	1 (0,9%)

Таблица 3

ОПП по критериям KDIGO (Clinical Practice Guideline... 2012) [95]

Стадия	Сывороточный креатинин	Объем отделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6–12 часов
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до ≥4,0 мг/дл (≥353,6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных <18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин на 1,73 м ²	<0,3 мл/кг/час за ≥24 часа или анурия в течение ≥12 часов

Дизайн проспективного исследования.

У пациентов до операции и через 48 часов и 7 суток после АКШ без ИК, через 3 месяца и год исследовали: сывороточный креатинин (сКр), СКФ по формуле MDRD и СКD-EPI, сывороточную концентрацию КИМ-1.

вчСРБ, NT-proBNP определяли до операции и через 48 часов и 7 суток после АКШ без ИК.

Сывороточный цистатин С определяли до операции, через 48 часов и 1 год после АКШ без ИК.

КИМ-1 в моче был исследован однократно через год после АКШ без ИК и у 20 здоровых добровольцев в качестве контроля.

Учитывали развитие:

1. ОПП после операции согласно критериям KDIGO (2012).
2. Летальные исходы и осложнения госпитального периода.
3. Динамику систолической функции ЛЖ.
4. Динамику биомаркеров почечного повреждения.
5. Ранние (3 месяца) и отдаленные (через год) исходы функции почек.

Из практических рекомендаций KDIGO (2012) [95]: «Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени

восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП».

Из практических рекомендаций KDIGO (2012) [95]: «Исходы ОПП:

1. Манифестация ХБП после ОПП. У больных с исходно интактной функцией почек, перенесших периоперационное ОПП, манифестация ХБП предполагает сохранение величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес. и более, что, в свою очередь, свидетельствует о персистирующем ОПП.

2. Прогрессирование ХБП: стойкое снижение рСКФ >5 мл/мин/1,73 м² / год».

Таблица 4

«Исходы ОПП (цитировано из рекомендаций KDIGO (2012) [95]):»

Исход	Характеристика
«Полное выздоровление»	«Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек»
«Выздоровление с дефектом»	«а) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции почек (СКФ>90 мл/мин) б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (89 > СКФ >15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения»
«Терминальная почечная недостаточность»	«СКФ <15 мл/мин или постоянная заместительная терапия»

Критерии включения в проспективное исследование:

1. Пациенту планируется операция изолированного АКШ без ИК.
2. Больной проживает в Архангельске, Новодвинске, Севердвинске и дал согласие участвовать в амбулаторном этапе исследования в течение года.
3. Имеется информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Значительное снижение функции почек с потребностью в остром или хроническом диализе перед операцией.
2. Указание на трансплантацию почек в анамнезе.
3. Комбинированная операция (АКШ и вмешательство на клапанах сердца).
4. Лечение глюкокортикостероидами до операции.

Процедура выбывания из исследования:

1. Смерть пациента во время исследования.
2. Отказ больного от участия в исследовании.

Характеристика проспективной группы пациентов.

Сопутствующая патология и факторы риска: сахарный диабет — у 3 пациентов (10,0%), нарушение толерантности к глюкозе у — 13 (43,3%), артериальная гипертензия — у 29 (96,7%) человек, ожирение — у 6 (20%) пациентов, избыточная масса тела — у 18 (60%). ИМТ составил — 28,1±3,3 кг/м². Курили на момент операции 13 (43,3%) больных. Липидный спектр: общий холестерин (ХС) — 5,3±1,1 ммоль/л, триглицериды — 2,2±1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,5±1,2 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,08±0,22 ммоль/л. У 16 (53,3%) пациентов выявлена отягощенная наследственность по ИБС.

Поражение 3 сосудистых бассейнов (Syntax Score 25,6±6,8) было у 25 (83,3%) пациентов. Число дистальных анастомозов составило 2,6±0,7. Количество шунтов: 1 — у 2 (6,7%) пациентов, 2 — у 11 (36,6%), 3 — у 15 (50,0%), 4 — у 2 (6,7%) больных. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 8 (26,7%) человек. ФВЛЖ составила 57,7±7,3%. Распределение больных по стадиям ХСН по NYHA, с учетом результатов теста 6-минутной ходьбы было следующим: нет ХСН — 1 пациент (3,3%), 1-ый функциональный класс (ФК) — 5 больных (16,7%), ФК 2 — 12 (40%), ФК 3 — 9 (30%), ФК 4 — 3 (10%) пациента. Исходная средняя дистанция по тесту 6-минутной ходьбы составила 320,6±117,1 м.

Таблица 5

Распределение больных по систолической функции ЛЖ

Уровень ФВ ЛЖ, %	Число пациентов	Процент
> 60	8	26,7
51–60	19	63,3
41–50	3	10
≤40	0	0
Итого	30	100

Больных с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ не было (таблица 5).

Среди больных преобладали пациенты со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², 26 человек (86,7%) (таблица 6).

Таблица 6

Распределение больных по СКФ до операции АКШ без ИК (n=30)

Градации	СКФ мл/мин/1,73 м ²	До операции (абс., %)
1	> 90	17 (56,7%)
2	60–89	9 (30 %)
3	30–59	4 (13,3%)
4	15–29	0 (%)
5	< 15	0 (0%)

Таблица 7

Терапия, которую получали включенные в исследование пациенты до операции АКШ, согласно рекомендациям

Дооперационные препараты, n (%)	
Бета-блокаторы	30 (100%)
Ингибиторы АПФ или БРА	24 (80%)
Аспирин или двойная антитромбоцитарная терапия	29 (96,7%)
Статины	28 (93,3%)
Антагонисты кальция	6 (20%)
Диуретики	1 (3,3%)

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование включало сбор демографических сведений, анамнеза течения ИБС, определение сопутствующей патологии (сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболевания почек), физикальное обследование.

Проводилось измерение роста (точность до 0,5 см); измерение массы тела без обуви и верхней одежды (точность до 0,1 кг). Для расчета ИМТ

использована формула Кетле: ИМТ равен частному от деления веса (кг) на рост² (м²).

Определение уровня креатинина проводилось методом кинетической реакции Яффе в буфере без депротеинизации в лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич».

Всем больным определяли содержание креатинина в сыворотке венозной крови натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Исследование проводилось на автоматическом анализаторе «Cobas Integra» производства компании «Roche» (таблица 8).

Таблица 8

Интерпретация результатов исследования креатинина сыворотки крови

Показатель	Нормальные уровни	Пограничные уровни	Аномальные уровни
Креатинин, мкмоль/л женщины	44–80	50–90	>90
Креатинин, мкмоль/л мужчины	62–106	70–120	>120

Рассчитывалась СКФ:

по формуле MDRD : СКФ = 145* (стандартизованная sCr) — 1,154 × (возраст) — 0,203 × (0,742 для женщин) × (1,210 для афроамериканцев).

СКФ измеряется в мл/мин/м², sCr — в мг/дл, возраст — в годах.

по формуле CKD-EPI (2009): 141 × мин (сКр/к, 1) α × макс (сКр/к, 1) — 1,209 × 0,993 Возраст [× 1,018 для женщин] [× 1,159 для представителей негроидной расы], где сКр — концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к — коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α — коэффициент, равный — 0,329 для женщин и — 0,411 для мужчин, мин — минимальное значение сКр/к или 1, макс — максимальное значение сКр/к или 1.

2.2.2. Специальные методы исследования

Определение NT-proBNP проводилось в сыворотке венозной крови в состоянии натощак при помощи тест-систем для количественного определения. Исследование выполнялось на автоматическом анализаторе

Elecsys Systems 1010/2010 производства компании «Hoffman La Roche» (Швейцария). Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) [14] NT-proBNP >125 пг/мл для пациентов моложе 75 лет расценивалось как соответствующее наличию сердечной недостаточности.

Сывороточные уровни KIM-1 определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе ANTHOS LABTEC INSTRUMENTS 2020 (Австрия) с использованием коммерческих наборов антител (Life Science Inc., USA). Пределы 31,2–10000 пг/мл, чувствительность <2 пг/мл. KIM-1 в моче определяли также методом ИФА. Диапазон измерения: 0,046–10 нг/мл. Аналитическая чувствительность: 0,046 нг/мл.

Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) определялся в сыворотке крови, забранной натощак после ночного сна методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением, для оценки сердечно-сосудистого прогноза базовые значения вЧСРБ от 0 до 1 мг/л расценивали как низкий риск, >1<3 мг/л — как умеренный, ≥3 мг/л — как высокий риск.

Определение концентрации цистатина С в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием коммерческого набора Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С человека. Экстинцию образцов оценивали на спектрофотометре (MULTISKAN EX Thermo Electron Corp., Финляндия). Результаты представлялась в виде общей концентрации цистатина С в мг/л. Референсный диапазон нормальных значений (1 и 99 перцентиль) составляет 0,60 — 1,11 мг/л для мужчин и 0,57 — 1,12 мг/л для женщин.

2.2.3. Инструментальное исследование

Коронарная ангиография (КАГ) выполнялась на ангиографе Allura Xper FD20 фирмы Philips не менее, чем за месяц до плановой операции АКШ по общепринятому стандартному протоколу.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась кардиологическим датчиком с частотой 1,7–3,4 МГц в одно-, двух- и четырехкамерном режимах на ультразвуковом аппарате GE VividI (Израиль) по стандартным методикам с использованием импульсного и непрерывно-волнового доплеровского режимов. ФВ ЛЖ оценивалась по Simpson J. S., (1989) (таблица 9).

**Нормальные значения
для 2D-эхокардиографических параметров [150]**

ЭхоКГ параметр	Мужчины	Женщины
КДР ЛЖ, см	4,2–5,8	3,8–5,5
КСР ЛЖ, см	2,5–4,0	3,8–5,5
ТМЖП, см	0,6–1,0	0,6–0,9
ТЗС ЛЖ, см	0,6–1,0	0,6–0,9
ФВ ЛЖ, %	52–72	54–74
ЛП, см	3,0–4,0	2,7–3,8
ПЖ, см	2,5–4,1	2,5–4,1

Предоперационная подготовка, лечение в послеоперационном периоде проводилось в отделении кардиохирургии. Пациентам назначалась стандартная терапия: аспирин, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, сатины, по показаниям — антагонисты альдостерона, диуретики, антагонисты кальция и др. препараты. Лечение пациентов в раннем послеоперационном периоде проводилось в условиях ОАРИТ по стандартному алгоритму: искусственная вентиляция лёгких, инотропная поддержка в случае необходимости.

В дальнейшем проводилась реабилитация и амбулаторное наблюдение по месту жительства с продолжением рекомендованной при выписке терапии.

2.2.4. Методы математической обработки результатов исследования

Для математического анализа результатов исследования использована программа медицинской статистики SPSS, версия 17.0. С помощью критериев Колмогорова-Смирнова и теста Шапиро-Уилка было выполнено исследование вариационных рядов на нормальность распределения. Количественные переменные при нормальном распределении представлены как $M \pm SD$, если распределение было иным, отличалось от нормального, как Me (25, 75 перцентили). Средние значения двух независимых групп

в случае нормального их распределения сравнивались с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента, при иных распределениях — с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Дихотомические переменные сравнивались с применением непараметрического критерия χ^2 .

Сравнение двух парных выборок проводилось путем непараметрического теста Вилкоксона, множественное сравнение — с использованием теста Фридмана. Динамика показателей в различные периоды после операции АКШ исследовалась методом повторных измерений ANOVA. При множественном сравнении использована поправка Бонферрони.

Изучение связей проводилось с применением корреляционного анализа с определением как коэффициента линейной корреляции Пирсона, так и ранговой Спирмена.

В случае номинальных и порядковых переменных для вычисления зависимостей между ними использован кросстабуляционный анализ, статистическую значимость определяли критерием χ^2 , силу связи — критериями Крамера или Фи.

Для изучения факторов риска и предикторов были применены множественный линейный регрессионный анализ, множественный логистический регрессионный анализ, ROC — кривые с определением чувствительности и специфичности предикторов. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце и факторы, ассоциированные с ним

Исследован 141 больной, 73% были мужчины. Средний возраст составил $59,2 \pm 7,3$ года. Этим пациентам была выполнена изолированная операция АКШ на работающем сердце без ИК в ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», медиана количества шунтов у одного больного — 3 (Q25 — 2; Q75 — 3). В раннем послеоперационном периоде определена частота и тяжесть ОПП по критериям KDIGO.

Частота ОПП составила 12,7% (таблица 10). ОПП в 1-ой стадии, возникло у 14 больных (9,9%). У 4 пациентов из 141 участника исследования (2,8%) развилась ОПП 2-й стадии, которая определялась как удвоение СКр в течение 48 часов после операции. Умерла одна больная в раннем послеоперационном периоде от ОНМК (0,7%), нарушения функции почек у нее не наблюдалось. Потребности в диализе не было ни у одного пациента.

Таблица 10

Распределение пациентов по стадиям ООП (критерии KDIGO)

Стадии	Абсолютное число	%
N-нет ОПП	123	87,3
1	14	9,9
2	4	2,8

Стадии	Абсолютное число	%
3	–	–
Всего	141	100

Выявлено различие между пациентами с ОПП и без ОПП по возрасту и исходной СКФ, имеется тенденция к более частому развитию ОПП у женщин и пациентов с СД (таблица 11).

Таблица 11

**Характеристика пациентов,
у которых развилось ОПП и не развилось**

Показатель	Все больные (n=141)	Развилось ОПП		P
		Да (n=18)	Нет (n=123)	
Возраст во время операции, mean (SD)	59,2 (7,3)	55,6 (7,3)	59,8 (7,2)	0,025
Возраст во время АКШ, n (%)				0,194
<55 лет	41 (29,1%)	9 (50,0%)	32 (26,0%)	
55 до 65 лет	70 (49,6%)	6 (33,3%)	64 (52,0%)	
65 до 75 лет	28 (19,9%)	3 (16,7%)	24 (19,5%)	
>75	2 (1,4%)	0 (0%)	3 (2,4%)	
Мужской пол, n (%)	103 (73%)	10 (55,6%)	93 (75,6%)	0,073
Диабет, n (%)	27 (19,1%)	6 (33,3%)	21 (17,1%)	0,102
Артериальная гипертензия, n (%)	136 (96,5%)	18 (100%)	118 (95,9%)	0,384
Фракция выброса, %, M (SD)	56,8 (9,1)	59,1 (10,0)	56,5 (9,0)	0,272
Инфаркт миокарда в прошлом, n (%)	81 (57,4%)	9 (50,0%)	72 (58,5%)	0,494
Количество шунтов, Me(IQR)	3 (2;3)	3 (2;3)	3 (2;3)	0,402
Количество шунтов, n(%)				0,361
1 шунт	3 (2,1%)	1 (5,6%)	2 (1,6%)	
2 шунта	48 (34,1%)	6 (33,3%)	42 (34,1%)	
3 шунт	77 (54,6%)	11 (61,1%)	66 (53,7%)	
4 шунта	13 (9,2%)	0 (0%)	13 (10,6%)	

Показатель	Все больные (n=141)	Развилось ОПП		P
		Да (n=18)	Нет (n=123)	
Функция почек				
Дооперационный сКр, (мкмоль/л), mean (SD)	84,1 (24,2)	66,0 (17,6)	86,8 (24,0)	0,001
Дооперационная СКФ (мл/мин/1,73 м ²), mean (SD)	83,1 (25,9)	107,0 (40,9)	79,6 (21,0)	<0,001
Дооперационная СКФ, n (%)				0,010
СКФ >90 мл/мин/1,73 м ²	52 (36,9%)	13 (72,2%)	39 (31,7%)	
СКФ 60 до 89 мл/мин/1,73 м ²	66 (46,8%)	3 (16,7%)	63 (51,2%)	
СКФ 30 до 59 мл/мин/1,73 м ²	22 (15,6%)	3 (11,1%)	20 (16,3%)	
СКФ 15 до 29 мл/мин/1,73 м ²	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,8%)	
Дооперационная протеинурия, n (%)	n 110 8 (7,3%)	n 15 2 (13,3%)	n 95 6 (6,3%)	0,299
Дооперационные препараты, n (%)				
Бета-блокаторы	122 (86,5%)	18 (100%)	104 (84,5%)	0,073
Ингибиторы АПФ или БРА	109 (77,3%)	17 (94,4%)	92 (74,8%)	0,063
Аспирин	106 (75,2%)	13 (72,2%)	93 (75,6%)	0,493
Статины	75 (53,2%)	9 (50,0%)	66 (53,6%)	0,756

Примечание. ОПП определялось по критериям KDIGO; БРА-блокаторы рецепторов ангиотензина; АПФ-ангиотензин-превращающий фермент. Me (IQR) — медиана, интерквартильный размах.

Динамика сКр отличалась у пациентов без ОПП и с ОПП в 1-й и 2-й стадиях через 48 и 72 часа после операции (рисунок 1). У пациентов без ОПП сКр оставался в эти сроки практически без изменений, у пациентов с 1-й стадией ОПП произошло повышение через 48 часов и снижение к 72 часам. У пациентов со 2-й стадией ОПП отмечалось повышение сКр через 48 часов и дальнейший рост к 3-м суткам (через 72 часа). Определен значимый эффект для времени Wilks' Lambda = 0,747, F = 16,285; p<0,001. Выявлено влияние фактора ОПП на изменение сКр в этих временных точках Wilks' Lambda = 0,626, F = 12,651; p<0,001.

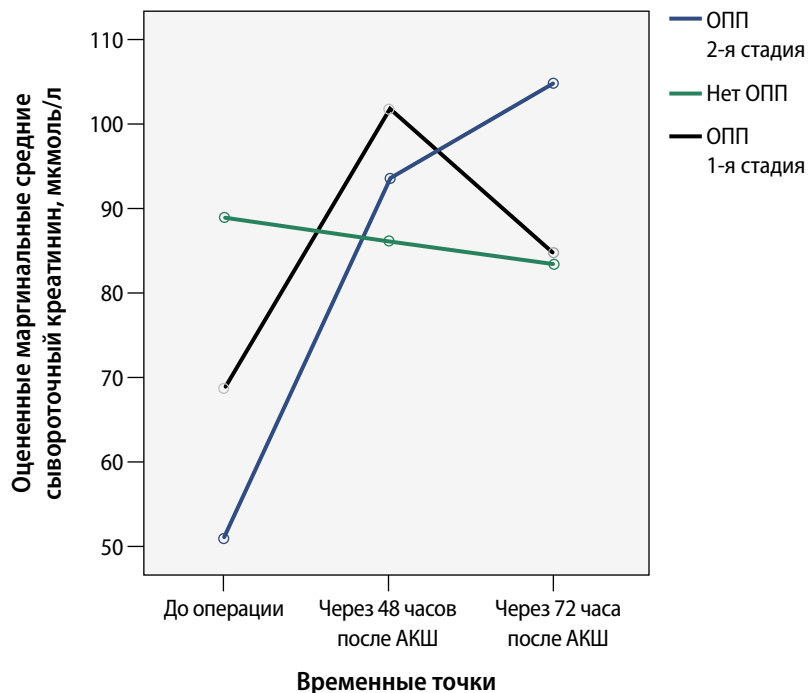


Рисунок 1. Динамика сывороточного креатинина у пациентов без ОПП после АКШ без ИК и с различной тяжестью ОПП

Пациенты, у которых развилось ОПП, имели более высокий уровень дооперационной СКФ и чаще были женского пола (таблица 12).

Таблица 12

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

	B (SE)	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)		P
			Нижний	Верхний	
Есть ОПП против нет ОПП					
Константа	-6,433 (1,353)				0,000
СКФ по MDRD до операции	0,045 (0,013)	1,046	1,020	1,072	0,001
Пол, женский	1,318 (0,600)	3,736	1,153	12,107	0,028

Примечание. R²=0,136 (Кокса и Снелла); R²=0,254 (Нэйджелкерка).

Протеинурия до операции отмечалась у 8 пациентов (7,3%), после операции — у 44 больных (40,7%), увеличение частоты протеинурии значимо (p < 0,001; McNemar Test). Выявлена связь частоты послеоперационной протеинурии с развитием ОПП ($\chi^2 = 7,063$; p = 0,029) (рисунок 2).

Исследована прогностическая роль традиционных показателей функции почек дооперационных СКР и СКФ для диагноза ОПП. СКФ рассчитывалась по двум формулам: MDRD и СКD-EPI.

Среднее значение дооперационного СКР было 66,0±17,6 мкмоль/л у больных с ОПП и 86,8±24,0 мкмоль/л у пациентов без ОПП (p = 0,001). Площадь под кривой дооперационного СКР была для отсутствия ОПП 0,776

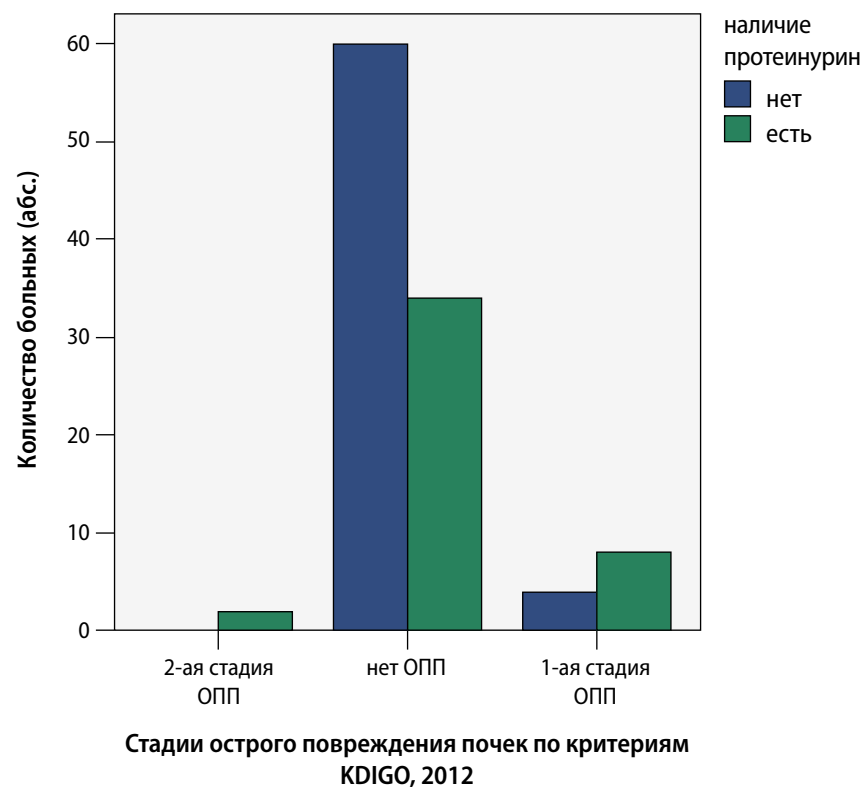


Рисунок 2. Частота протеинурии у пациентов с ОПП и без ОПП в раннем послеоперационном периоде после АКШ без ИК ($\chi^2 = 7,063$; p = 0,029)

(SEM 0,063); $p < 0,001$; 95% ДИ 0,653–0,900. Первый послеоперационный СКр был эквивалентен или ниже уровня исходного креатинина у 48,2% когорты. Площадь под кривой первого послеоперационного СКр была для диагноза ОПП 0,614 (SEM 0,076), $p = 0,157$; 95% ДИ 0,464–0,764. Площадь под кривой дооперационной СКФ по формуле MDRD была для диагноза ОПП 0,728 (SEM 0,074), $p = 0,002$; 95% ДИ 0,584–0,873; точка разделения 91,8 мл/мин/1,73 м²; чувствительность — 72,2%, специфичность — 75,6%. Площадь под кривой дооперационной СКФ по формуле СКD-EPI была для диагноза ОПП 0,743 (SEM 0,074), $p = 0,001$; 95% ДИ 0,597–0,889; точка разделения 95,5 мл/мин/1,73 м²; чувствительность — 72,2%, специфичность — 75,6%. Существует мнение, что «формула СКD-EPI является лучшим маркером СКФ для пациентов с нормоальбуминурией и гиперфилтратией и может использоваться для скрининга ранних ренальных нарушений при СД» [1–3].

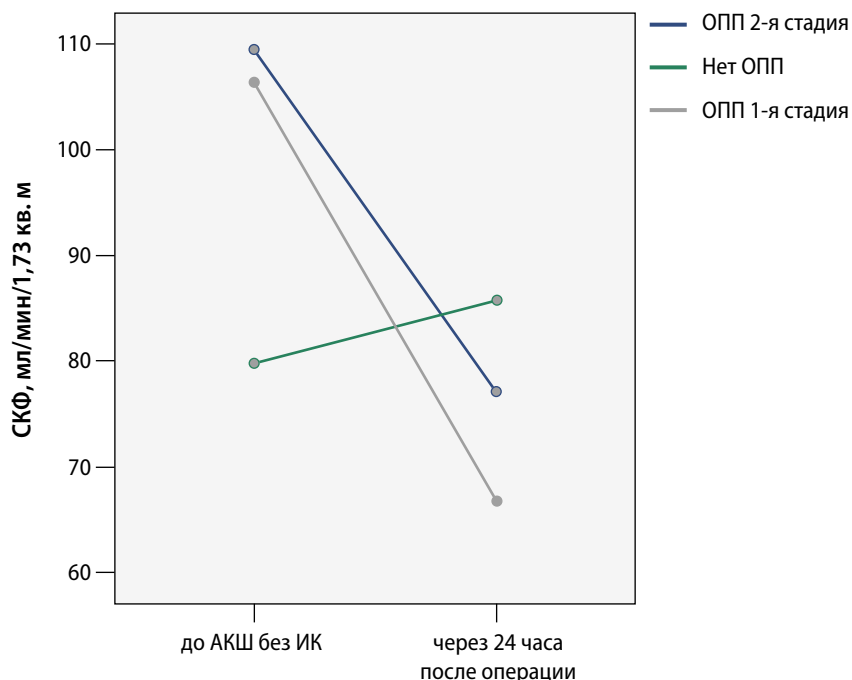


Рисунок 3. Динамика СКФ (до операции — через 24 часа после) у пациентов с ОПП и без ОПП ($p < 0,001$)

Анализ повторных измерений показал, что динамика СКФ (исходная — 24 часа после операции) отличалась у пациентов без ОПП в раннем послеоперационном периоде и у больных с признаками ОПП (рисунок 3). Определен значимый эффект для времени Wilks'Lambda = 0,914, $F = 12,708$; $p = 0,001$. Выявлено влияние фактора ОПП на изменение СКФ в этих временных точках ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что у пациентов, у которых развилось ОПП после АКШ, до операции наблюдалось более высокое среднее значение СКФ ($107,0 \pm 40,9$ мл/мин/1,73 м² против $79,6 \pm 21,0$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$), а у 6 человек (33,3%) была СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² (превышала нормативное значение). Напротив, у пациентов без ОПП СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² встретила всего в 2 случаях (1,6%) (рисунок 4).

Различие в частоте ОПП у пациентов с СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 125 мл/мин/1,73 м² значимо (критерий Фишера, $p < 0,001$).

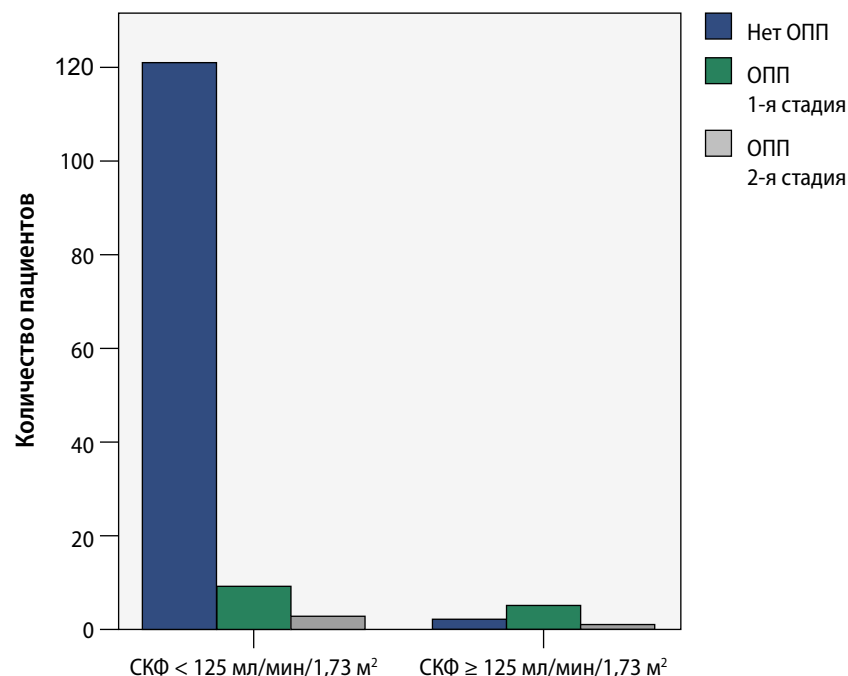


Рисунок 4. Частота ОПП у пациентов с исходной СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 125 мл/мин/1,73 м², $P < 0,001$

Выявлена различная динамика СКФ после операции у пациентов с исходной СКФ ≥ 125 и СКФ < 125 мл/мин/1,73 м²: снижение СКФ через 24 часа после АКШ без ИК у пациентов с исходно повышенной СКФ, в то время как у больных с СКФ < 125 остается без изменений (рисунок 5). Определен значимый эффект для фактора времени Wilks'Lambda = 0,826, F = 28,643; $p < 0,001$ и влияние факта исходно различной СКФ на ее послеоперационное изменение, Wilks'Lambda = 0,785, F = 37,236; $p < 0,001$.

В госпитальный период ФВ ЛЖ оценена у 140 пациентов, одна больная умерла на 8 сутки после операции от ОНМК и ФВ ЛЖ у нее не определена. Парное сравнение показало увеличение ФВ ЛЖ в госпитальный период: ФВ ЛЖ до операции $56,8 \pm 9,2\%$, после операции — $60,8 \pm 8,9\%$, $p < 0,001$ (рисунок 6). Среднее различия — $-3,9\%$ (95%ДИ -5,5; -2,3).

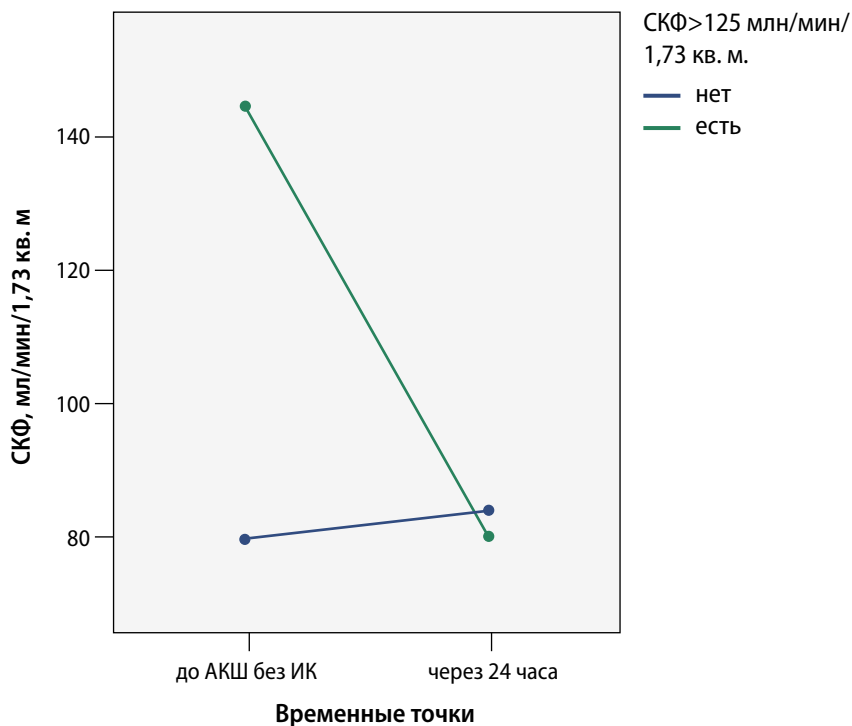


Рисунок 5. Различия в динамике СКФ, определенной до операции и через 24 часа после операции пациентов с исходной СКФ > 125 мл/мин/1,73 м² и < 125 мл/мин/1,73 м²

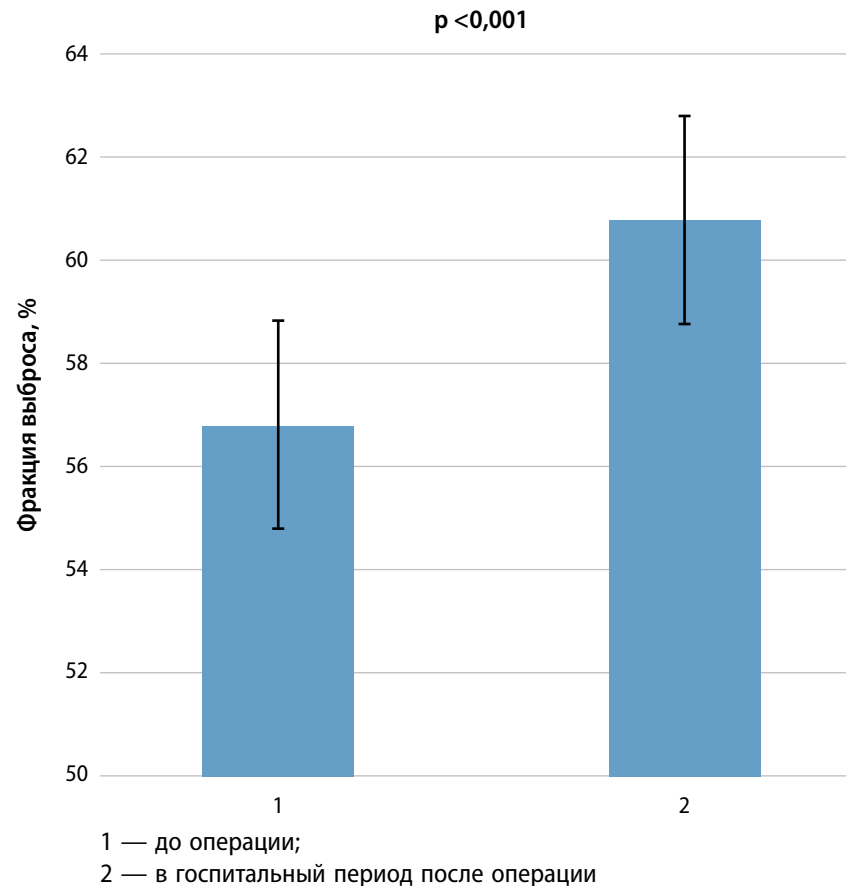


Рисунок 6. Динамика систолической функции левого желудочка до/после операции АКШ без ИК

Динамика показателей ЭхоКГ до операции, через 7 дней и 3 месяца после АКШ без ИК была оценена у 28 пациентов и составила:

ФВЛЖ — $57,8 \pm 7,5\%$ — до операции, $63,1 \pm 6,5\%$ — через 7 дней и $63,4 \pm 6,4\%$ — через 3 месяца после операции АКШ без ИК ($p < 0,001$).

КДРЛЖ — $5,3 \pm 0,7$ см — до операции, $5,4 \pm 0,5$ см — через 7 дней и $5,5 \pm 0,5$ см — через 3 месяца после операции ($p = 0,091$).

ЛП — $3,9 \pm 0,5$ см — до операции, $3,8 \pm 0,3$ см — через 7 дней и $3,9 \pm 0,4$ см — через 3 месяца после операции ($p = 0,275$).

3.2. Особенности кардиоренального синдрома после АКШ без ИК у пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и пациентов женского пола

3.2.1. Динамика функции почек после АКШ на работающем сердце у пациентов с исходным снижением скорости клубочковой фильтрации

Проведен анализ динамики почечной функции в раннем послеоперационном периоде после АКШ без ИК у пациентов с исходной СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м².

У 141 пациента определена исходная СКФ по формуле СКД-EPI. СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² была у 120 пациентов (группа 1), СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — у 21 пациента (группа 2). Группы не различались по возрасту и полу, количеству наложенных шунтов, индексу массы тела, частоте сопутствующих заболеваний, ФВ ЛЖ и дооперационному уровню холестерина (таблица 13).

Таблица 13

Характеристика групп с сохраненной и сниженной СКФ

Признак	Группа 1, n=120	Группа 2, n=21	P
Возраст (M±SD)	59,0±7,4	60,5±7,1	0,399
Мужской пол, n (%)	90 (75%)	13 (61,9%)	0,212
Количество шунтов (Me, IQR)	3 (2;3)	3 (2;3)	нд
Частота АГ, n (%)	115 (95,8%)	21 (100%)	0,341
Частота СД, n (%)	22 (18,3%)	5 (23,8%)	0,554
Холестерин до операции ммоль/л, (M±SD)	5,4±1,3	5,1±1,1	0,431
ФИ ЛЖ, %, (M±SD)	56,99±8,97	55,95±10,24	0,632

Частота ОПП не различалась в исследуемых группах: 13,3% в группе 1 и 9,5% — в группе 2, $\chi^2 = 1,016$; $p=0,629$, (рисунок 7).

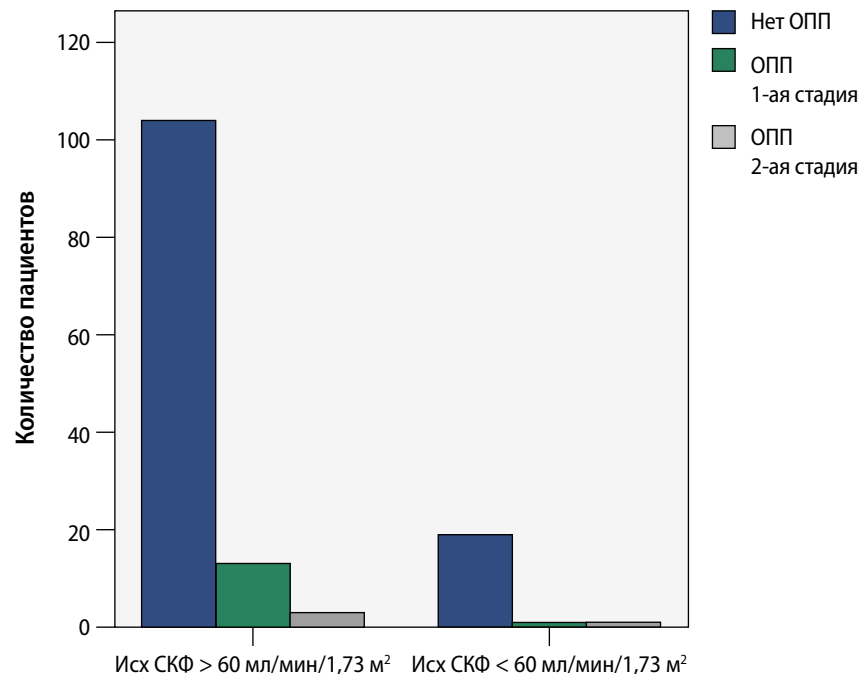


Рисунок 7. Распространенность ОПП у пациентов после АКШ без ИК в зависимости от исходной СКФ (сохранена/снижена)

СКФ до операции составила в группе 1 — 89,3±23,1 мл/мин/1,73 м², в группе 2 — 48,2±7,8 мл/мин/1,73 м². Через сутки после операции СКФ в группе 1 была 85,7±27,8 мл/мин/1,73 м², в группе 2 — 70,7±41,0 мл/мин/1,73 м². Методом повторных измерений (рисунок 8) установлено значимое влияние фактора времени на динамику СКФ ($p = 0,023$) и влияние фактора сниженной СКФ до операции на эту динамику ($p = 0,002$): у пациентов группы 2 произошло значимое увеличение СКФ на 22,3 (95% ДИ 4,3; 40,7) мл/мин/1,73 м², ($p = 0,002$), в то время как в группе 1 СКФ не изменилась ($p = 0,252$).

Динамика сывороточного креатинина (сКр) также была различной в группах сравнения: в группе 1 исходный уровень сКр составил 77,3±16,4 мкмоль/л, через 48 час — 82,4±19,3 мкмоль/л, в группе 2 — до операции 125,0±25,9 мкмоль/л, через 48 час — 100,6±36,4 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Подобная динамика СКФ наблюдалась у пациентов проспективной группы ($n = 29$). До операции АКШ без ИК в группе 1 ($n = 25$), с сохранен-

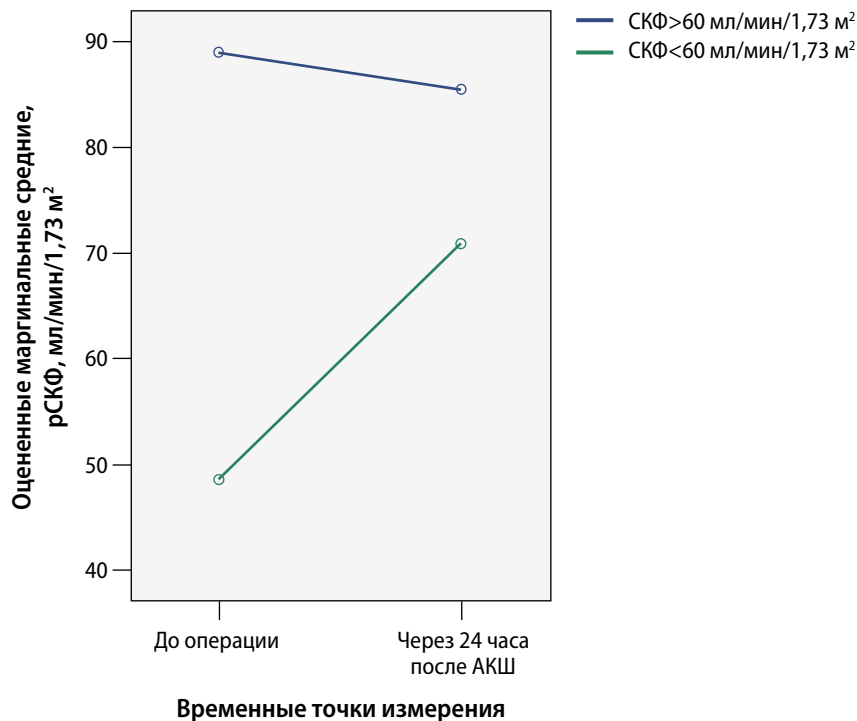


Рисунок 8. Динамика СКФ через 24 часа после операции у пациентов с исходно сохраненной и сниженной функцией почек

ной исходной функцией почек, рСКФ составила $97,0 \pm 19,4$ мл/мин/1,73 м², в группе 2, со сниженной функцией (n=4) — $55,3 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м². Через 3 мес. после операции в группе 1 рСКФ была $96,5 \pm 18,1$ мл/мин/1,73 м², в группе 2 — $81,7 \pm 36,1$ мл/мин/1,73 м².

Методом повторных измерений (рисунок 9) показано значимое влияние фактора времени на динамику СКФ, Wilks' Lambda = 0,861, (p = 0,046) и влияние фактора сниженной СКФ до операции на эту динамику, Wilks' Lambda = 0,851 (p = 0,036).

Динамика систолической функции левого желудочка была однотипной в обеих группах — значимое повышение ФВ ЛЖ через 7 суток после операции по сравнению с исходным значением (p < 0,001): до операции в группе 1 ФВЛЖ составила $57,0 \pm 9,0\%$, в группе 2 — $56,0 \pm 10,5\%$, после операции — $60,6 \pm 9,1\%$, и $61,5 \pm 7,3\%$, соответственно.

У 28 больных из этой группы определен NT-proBNP до операции, через 48 часов и 7 дней после АКШ без ИК. Из этих пациентов у 4 — была сниженная СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²).

Исходный уровень NT-proBNP составил 47,2 (34,9; 58,3) пг/мл. Изменения NT-proBNP через 48 часов и 7 дней после операции АКШ (99,1 (59,0; 293,4) и 62,3 (42,0; 71,5) пг/мл, p < 0,001) были значимы (рисунок 10).

Исходный уровень NT-proBNP составил $51,03 \pm 18,53$ пг/мл у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и — $41,14 \pm 11,28$ пг/мл у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Через 48 часов произошло повышение показателя: $145,93 \pm 114,55$ пг/мл и $406,52 \pm 235,71$ пг/мл, соответственно. Через 7 дней произошло снижение уровня NT-proBNP у пациентов с сохраненной СКФ до $64,37 \pm 42,81$ пг/мл и оставался повышенным уровень этого биомаркера

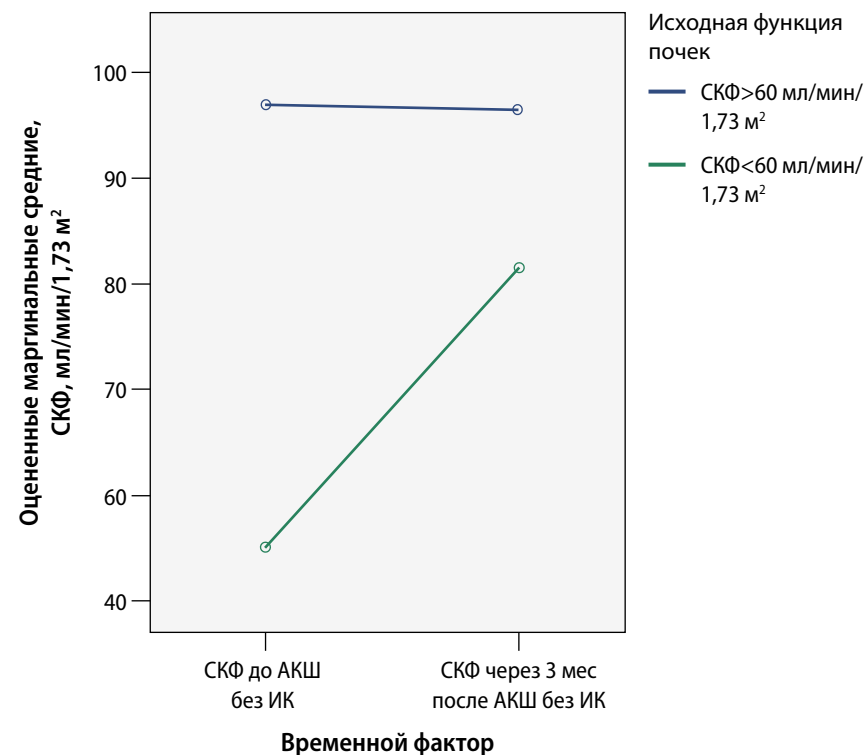


Рисунок 9. Динамика СКФ через 3 месяца после операции АКШ без ИК у пациентов с исходно сохраненной и сниженной функцией почек

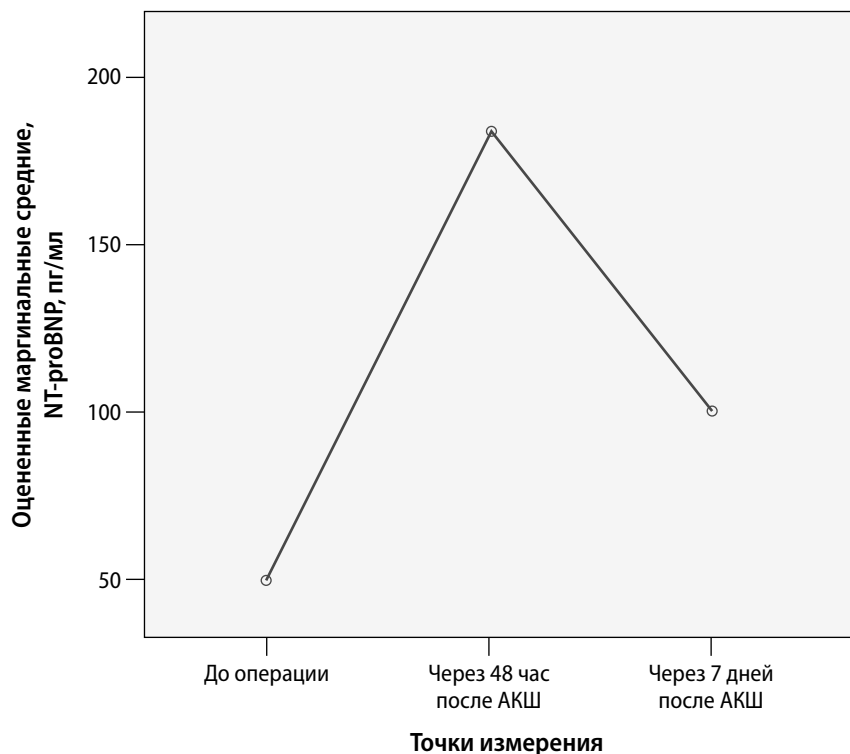


Рисунок 10. Динамика NT-proBNP до операции, через 48 час. и 7 суток после операции АКШ без ИК

ра у пациентов со сниженной СКФ — $316,34 \pm 333,33$ пг/мл (205,8 (67,5; 344,1)). Анализ повторных измерений показал значимое влияние фактора времени и ($p < 0,001$) и различие динамики в группах сравнения (влияние фактора различной исходной СКФ), $p = 0,003$ (рисунок 11).

Пациенты с исходной СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м² имели большее повышение уровня NT-proBNP через 7 дней после АКШ без ИК от 46,6 (42,6; 50,5) до 205,8 (67,5; 344,1) против от 47,2 (33,4; 59,7) до 61,6 (42,0; 68,8) пг/мл при СКФ > 60 мл/мин/ $1,73$ м², $p < 0,001$.

Частота ФК ХСН (NYHA) до операции: 1 ФК — 4 (13,3%), 2 ФК — 14 (46,7%), 3 ФК — 8 (26,7%), 4 ФК — 4 (13,3%), и значимо не изменилась после нее, при этом случаев 4 ФК не было ($\chi^2 = 10,16$, $p = 0,254$). Методом ROC-кривых определена предикторная роль уровня NT-proBNP (68,0 пг/мл) на 7 сутки

для 3 ФК ХСН (NYHA) после АКШ без ИК: площадь под кривой $0,819 \pm 0,088$, $p = 0,007$, чувствительность 70%, специфичность 87,5%.

Кроме того, выявлена тесная положительная корреляционная связь ($r = 0,584$; $p = 0,001$) между уровнями сывороточного КИМ-1 и NT-proBNP на 7-ые сутки после операции АКШ на работающем сердце и отрицательная связь ($r = -0,464$; $p = 0,017$) между КИМ-1 и показателем теста 6-минутной ходьбы.

Таким образом, отмечена положительная динамика почечной функции в раннем периоде после АКШ без ИК у пациентов с исходной СКФ меньше 60 мл/мин/ $1,73$ м². Систолическая функция левого желудочка также улучшилась. Техника «Off-pump» (АКШ без ИК) безопасна для пациентов с исходно сниженной СКФ.

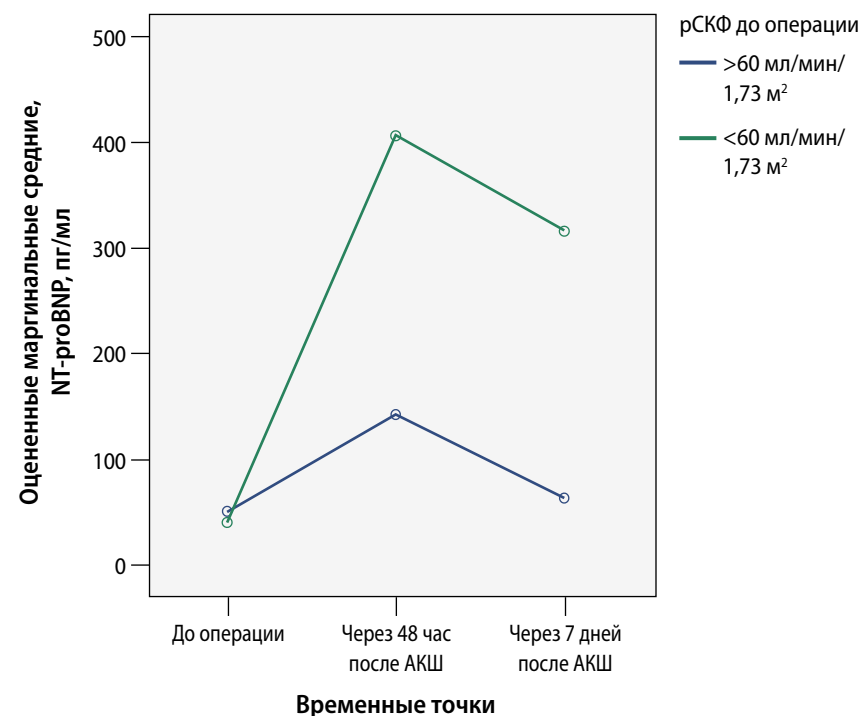


Рисунок 11. Динамика NT-proBNP до операции через 48 час. и 7 суток после операции у пациентов с различной исходной (сохраненной и сниженной) функцией почек

3.2.2. Динамика функции почек и сократительной способности миокарда после операции АКШ на работающем сердце у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Проведена оценка динамики функции почек и систолической функции левого желудочка (СФ ЛЖ) у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) после операции АКШ на работающем сердце в сравнении с сопоставимой группой пациентов, но без инфаркта миокарда в анамнезе.

Методом сплошной выборки в исследование включены 111 больных ИБС 80 (72,1%) мужчин и 31 (27,9%) женщина, которым выполнено АКШ без ИК. Больные были разделены на 2 группы по признаку перенесенного в прошлом инфаркта миокарда: группа 1 с ПИКС — 73 пациента и группа 2 без ПИКС — 38 больных.

Группы не различались по возрасту ($60,3 \pm 8,3$ года в группе 1 против $59,3 \pm 7,7$ года в группе 2, $p = 0,533$), полу (женщины составили 26% в группе 1 и 31,6% — в группе 2, $p = 0,656$), частоте сахарного диабета (16,4% с диабетом в группе 1 и 31,6% — в группе 2, $p = 0,066$). По тяжести поражения коронарного русла и количеству наложенных дистальных анастомозов различий также не было: 3–4 шунта выполнено у 50 больных (68,5%) в группе с ПИКС и у 23 (60,5%) — в группе без ПИКС ($p = 0,678$) (таблица 14).

Таблица 14

Характеристика пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и без инфаркта миокарда в анамнезе

Признак	Группа с ПИКС (n 73)	Группа без ПИКС (n 38)	P
Женщины, %	26,0 %	31,6 %	0,656
Возраст, лет	$60,3 \pm 8,3$	$59,3 \pm 7,7$	0,533
Частота сахарного диабета, %	16,4%	31,6%	0,066
3–4 дистальных анастомоза, %	68,5%	60,5%	0,678

Определены уровни сывороточного креатинина (сКр) до операции, через 24, 48 и 72 часа — после операции, СКФ по формуле MDRD в этих временных точках, частота острого повреждения почек (ОПП) по критериям KDIGO (2012).

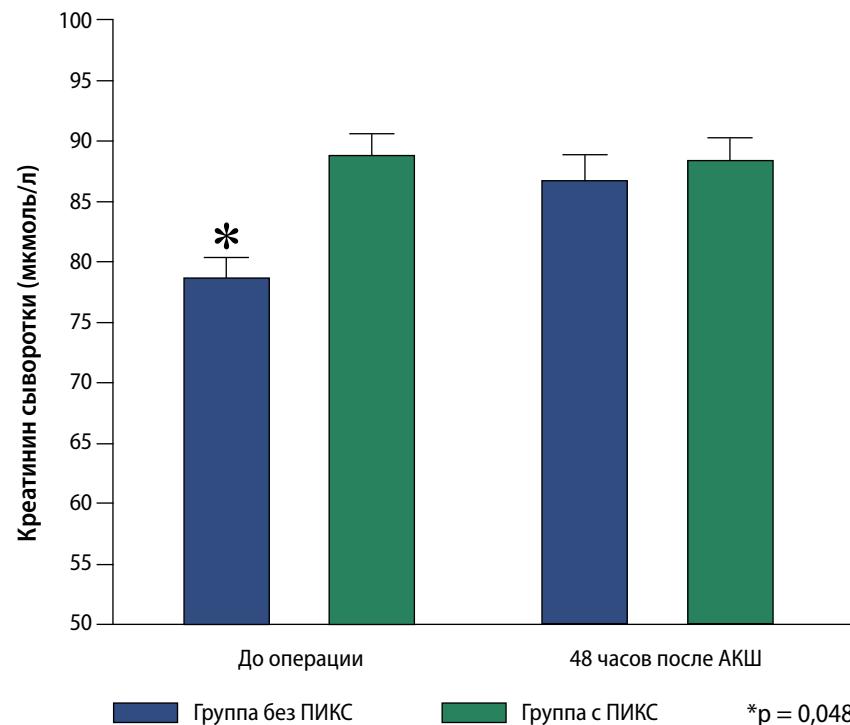


Рисунок 12. Содержание сывороточного креатинина в группах сравнения до операции и через 48 часов после АКШ без ИК

Уровень сКр до операции был значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($88,7 \pm 3,2$ против $78,6 \pm 3,3$ мкмоль/л, $p = 0,048$). Через 48 часов после операции различие исчезло ($88,3 \pm 3,0$ против $86,8 \pm 3,5$ мкмоль/л, $p = 0,757$) (рисунок 12).

ОПП имело место у 5 пациентов с ПИКС (4 случая — 1-я стадия и 1 — 2-я стадия), что составило 6,8%. Частота ОПП в группе без ПИКС составила 13,2% и выявлена также у 5 пациентов (4 случая — 1-я стадия и 1–2 стадия). Значимых различий в частоте и тяжести ОПП между группами не было, $p = 0,545$.

Оценена исходная систолическая функция ЛЖ по фракции выброса (ФВ, в %) методом эхокардиографии и повторно через 7 суток после АКШ без ИК. Частота случаев ФВ ЛЖ $<40\%$ была в группе с ПИКС 9,6% против 5,3% в группе без ПИКС, $p = 0,716$ (рисунок 13).

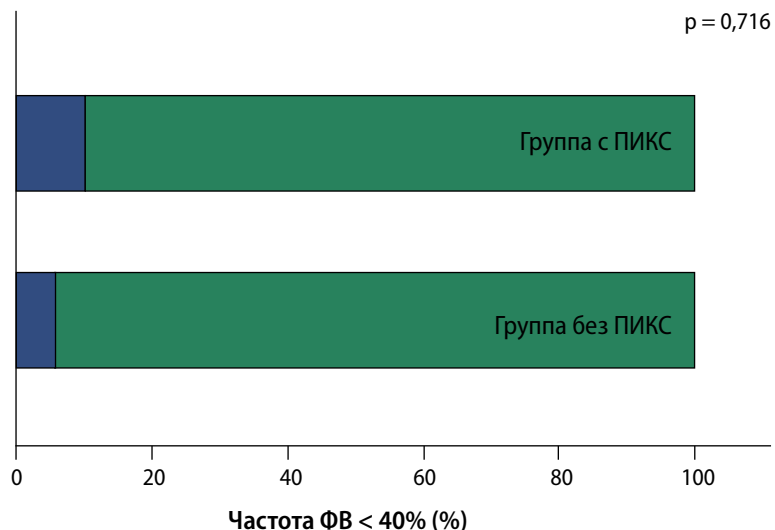


Рисунок 13. Частота сниженной систолической функции (ФВ ЛЖ <40%) в группах сравнения до операции

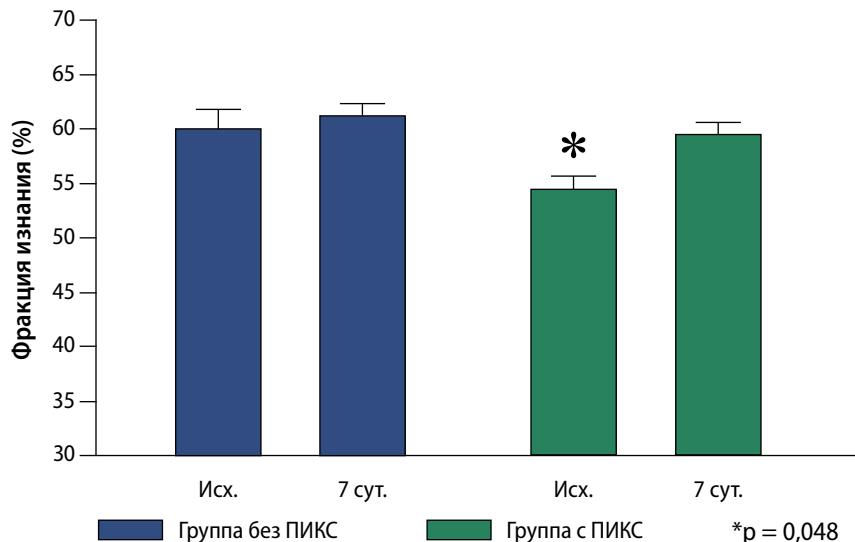


Рисунок 14. Динамика ФВ ЛЖ через 7 суток после АКШ без ИК по сравнению с исходным значением у пациентов с ПИКС и без ИМ в анамнезе

Выявлено значимое различие в исходной ФВ ЛЖ, которая была ниже в группе с ПИКС ($54,8 \pm 1,1\%$ против $60,1 \pm 1,5\%$ в группе 2, $p = 0,006$). Однако уже через 7 дней после реваскуляризации миокарда произошло значимое улучшение сократительной функции ЛЖ у пациентов с ПИКС: ФВЛЖ составила $54,8 \pm 1,1\%$ до операции, $59,6 \pm 1,2\%$ — после (рисунок 14).

Различие $4,8\%$ (95% ДИ $2,4$ — $7,2\%$), $p < 0,001$. Тогда как в группе без ПИКС значимых изменений ФИ ЛЖ не наблюдалось. $60,1 \pm 1,5\%$ до операции, $61,0 \pm 1,3\%$ — после, $p = 0,591$.

Таким образом, имеется благоприятная динамика восстановления сократительной способности миокарда в раннем послеоперационном периоде после АКШ на работающем сердце у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, что отражает наличие у них гибернирующего (жизнеспособного) миокарда. ОПП наблюдалось только у $6,8\%$ пациентов с ПИКС.

Проведено сравнение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ до операции и через год после операции АКШ в зависимости от наличия или отсутствия инфаркта миокарда в анамнезе у 26 пациентов. Больных с ПИКС было 16, без ПИКС — 10. Произошло повышение СКФ у пациентов как без ПИКС, так и с ПИКС (таблица 15), влияние фактора времени Wilks'Lambda = 0,943, $F = 1,450$; $p = 0,240$ и влияние фактора наличие/отсутствие ПИКС на ее послеоперационное изменение, Wilks'Lambda = 1,0, $F = 0,001$; $p = 0,978$, не значимо. Функция почек осталась нормальной как у пациентов без ПИКС, так и с ПИКС.

Таблица 15

Изменение СКФ через год после операции АКШ без ИК в зависимости от наличия или отсутствия постинфарктного кардиосклероза

Показатель до / после операции	ПИКС	СКФ, М±SD	п, больных
СКФ по формуле СКД-ЕРІ до операции, мл/мин/1,73 м ²	нет	87,9±19,1	10
	да	90,3±16,4	16
	общая	89,4±17,2	26
СКФ по формуле СКД-ЕРІ через год после операции, мл/мин/1,73 м ²	нет	91,9±13,4	10
	да	94,5±20,7	16
	общая	93,5±17,9	26

Содержание цистатина С определено до операции, через 48 часов после операции и через год после АКШ у этих пациентов (рисунок 15).

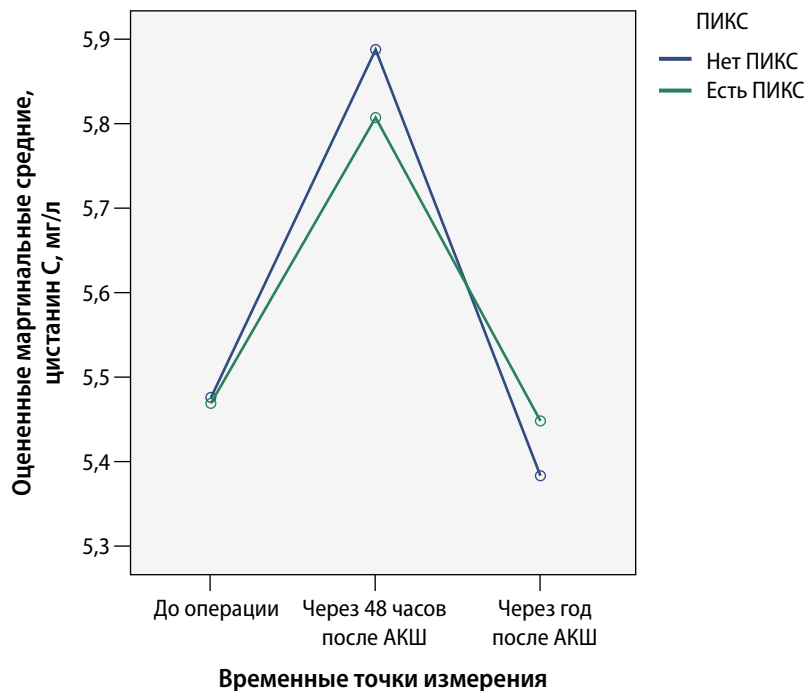


Рисунок 15. Изменение цистатина С через 48 час. и год после АКШ без ИК в зависимости от наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза

Динамика цистатина С также была однотипна у пациентов с ПИКС и без ПИКС. Влияние фактора времени, Wilks'Lambda = 0,901, F = 1,324; p = 0,285, и влияние фактора наличие/отсутствие ПИКС, Wilks'Lambda = 0,990 F = 0,123; p = 0,885, на динамику цистатинв С не значимо.

Таким образом, операция АКШ без ИК не оказывает значимого влияния на функцию почек при длительном наблюдении как у пациентов без ПИКС, так и у пациентов с ПИКС.

3.2.3. Гендерные различия в течении кардиоренального синдрома после АКШ на работающем сердце

Проведен анализ гендерных различий в течении кардиоренального синдрома у пациентов после АКШ без ИК: сравнение дооперационных

данных, объема операции, частоты развития острого повреждения почек (ОПП) по критериям KDIGO (2012) у 103 мужчин и 38 женщин, которым была выполнена изолированная операция АКШ без ИК. Оценена динамика СКФ в госпитальный период и через 3 месяца и год у 30 больных из этой выборки, мужчин было 23 (76,7%).

Средний возраст мужчин и женщин оказался одинаковым: 59,1±7,8 (mean±SD) у мужчин и 59,5±6,3 года у женщин, p = 0,780 (таблица 16).

Таблица 16

Характеристика групп по гендерному признаку

Признак	Мужчины, n = 103	Женщины, n = 38	P
Возраст, (M±SD)	59,1±7,8	59,5±6,3	0,780
Частота перенесенного ИМ	62 (60,2%)	19 (50,0%)	0,277
Частота СД, n (%)	11 (10,7%)	16 (42,1%)	0,001
Холестерин, ммоль/л, (M±SD)	5,2±1,1	5,9±1,7	0,064
ФВ ЛЖ, %, (M±SD)	0,55±0,09	0,61±0,07	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (M±SD)	84,2±24,4	80,0±30,0	0,390
сКр, мкмоль/л, (M±SD)	88,0±24,5	73,6±29,9	0,001

Частота перенесенного инфаркта миокарда не различалась, 19 (50%) у женщин и 62 (60,2%) — у мужчин, p = 0,277. У женщин был выше холестерин 5,9±1,7 ммоль/л против 5,2±1,1 ммоль/л у мужчин, p = 0,064, и ФВ ЛЖ — 0,61±0,07 против 0,55±0,09, p = 0,001. Отмечена большая частота сахарного диабета среди женщин — 16 (42,1%) против 11 (10,7%) — среди мужчин, p < 0,001. Не было различия в дооперационной скорости клубочковой фильтрации (СКФ): 84,2±24,4 мл/мин/1,73 м² у мужчин против 80,0±30,0 мл/мин/1,73 м² у женщин, p = 0,390, однако сывороточный креатинин был выше у мужчин 88,0±24,5 мкмоль/л против 73,6±29,9 мкмоль/л — у женщин, p = 0,001.

В пределах 48–72 часов определена частота ОПП, имеется отчетливая тенденция большей частоты ОПП у женщин — 8 (21,1%) против 10 (9,7%) — у мужчин, p = 0,059, причем 2-я стадия развилась у 4 пациентов, среди них было 3 женщины.

Частота протеинурии до операции была выше у женщин — 13,3% против 5% — у мужчин, хотя различие не значимо, p = 0,134. После опера-

ции сохраняется тенденция большей частоты ее у женщин 55,2% против 35,4% — у мужчин, $p = 0,064$. Выявлена связь частоты послеоперационной протеинурии с развитием ОПП ($\chi^2 = 7,063$; $p = 0,029$).

Анализ повторных измерений не выявил влияния пола на динамику СКФ в 3 точках — до операции, через 24 и 48 час. после вмешательства, $p = 0,551$. Через 48 час. после АКШ СКФ была одинаковой: $79,8 \pm 22,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у женщин $79,6 \pm 19,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у мужчин. Через год после АКШ без ИК отмечено увеличение СКФ как у мужчин, так и у женщин, $p=0,110$, значимых гендерных различий не выявлено у этой группы пациентов. Частота больных со снижением СКФ через год после АКШ не имела различий между мужчинами и женщинами (40% против 33,3%, $p = 0,768$).

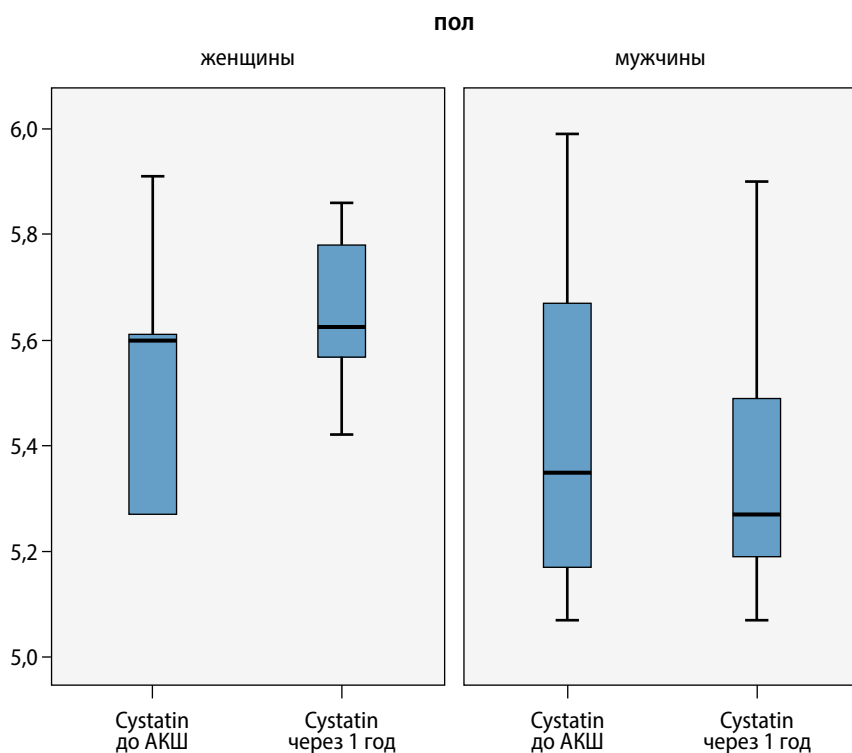


Рисунок 16. Уровни цистатина С у мужчин и женщин до операции и через год после АКШ без ИК

У проспективной группы из 30 пациентов (женщин 7, одна умерла на 5-е сутки после операции), были определены биомаркеры до операции и в разные периоды после АКШ без ИК. При сравнении уровней NT-proBNP, KIM-1 и цистатина С гендерное различие выявлено только по уровню цистатина С, измеренного через год после операции (рисунок 16).

У этих больных проведено сравнение СКФ по СКD-EPI до операции и через год после операции, различий не выявлено (таблица 17), однако, у мужчин произошло восстановление функции почек (СКФ по СКD-EPI через год после операции >90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), у женщин функция почек улучшилась, но остается умеренное стойкое (как до операции, так и после операции) снижение почечной функции (СКФ $<89 >15$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$).

Таблица 17

Сравнение уровней цистатина С и СКФ у мужчин и женщин до операции и через год после АКШ без ИК

Показатель до / после операции	Пол (ж/м — 6/23)	M±SD	P
Цистатин С до операции, мг/л, M±SD	женщины	5,54±0,24	0,536
	мужчины	5,45±0,32	
Цистатин С через год после операции, мг/л, M±SD	женщины	5,65±0,16	0,009
	мужчины	5,36±0,23	
СКФ СКD-EPI до операции, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	женщины	78,5±21,3	0,212
	мужчины	89,5±16,7	
СКФ СКD-EPI через год после операции, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	женщины	84,5±32,1	0,614
	мужчины	96,2±11,0	

До операции СКФ $<60 >15$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ была у 4 больных (2 мужчины и 2 женщины) (рисунок 17).

После операции через год мужчин с СКФ <60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ не осталось, у одной женщины также СКФ стала больше 60 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, но у другой, 62-летней женщины произошло ухудшение, снижение СКФ с 59 до 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (рисунок 18). Это может отражать ухудшение сердечно-сосудистого прогноза у данной пациентки. При анализе уровней NT-proBNP оказалось, что до операции он был $46,5$, через 48 часов после АКШ — $333,0$ и через 7 дней — $777,8$ пг/мл, что превышает верхнее значение нормы для этого возраста — 287 пг/мл. Это самое высокое индивидуальное значение показателя в группе пациентов.

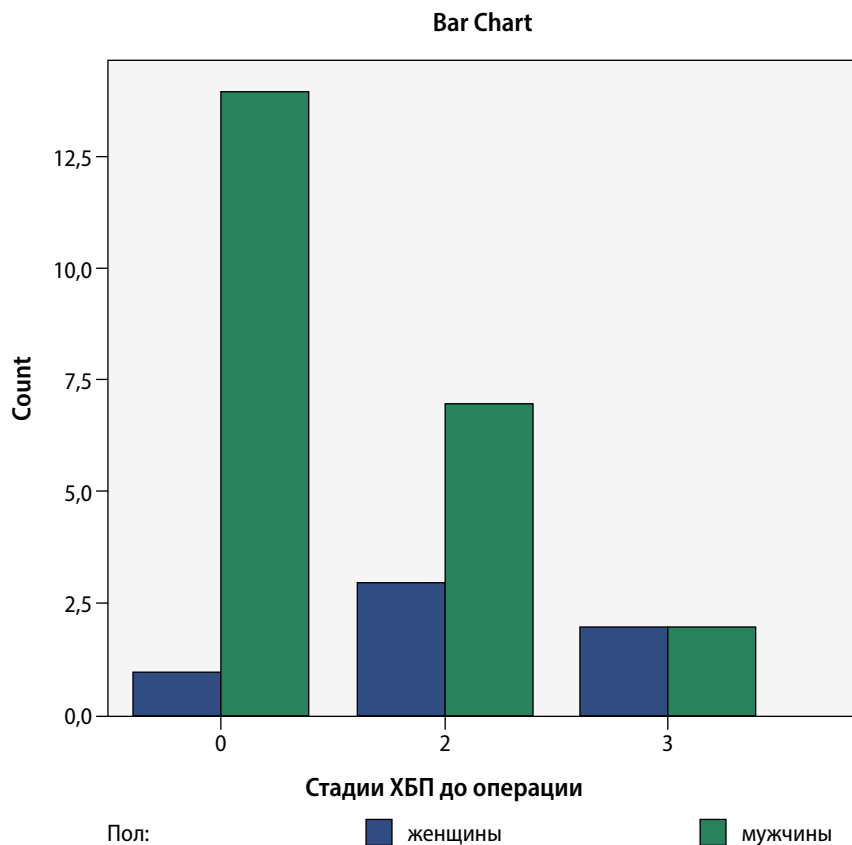


Рисунок 17. Стадии ХБП до операции у женщин и мужчин

Таким образом, у оперированных женщин чаще встретился сахарный диабет. Частота ОПП после операции АКШ без ИК была выше у женщин, протеинурия также чаще выявлялась у женщин и была ассоциирована с ОПП. Значимых изменений в СКФ через год наблюдения не наблюдалось у лиц обоего пола, однако функция почек как до операции, так и через год после операции была умеренно снижена у женщин. Через год после операции цистатин С у женщин стал выше, что может отражать нарастание дисфункции эндотелия. Наблюдение за функцией почек после операции АКШ у женщин, особенно с ХБП 3 стадии, должно быть пристальным.

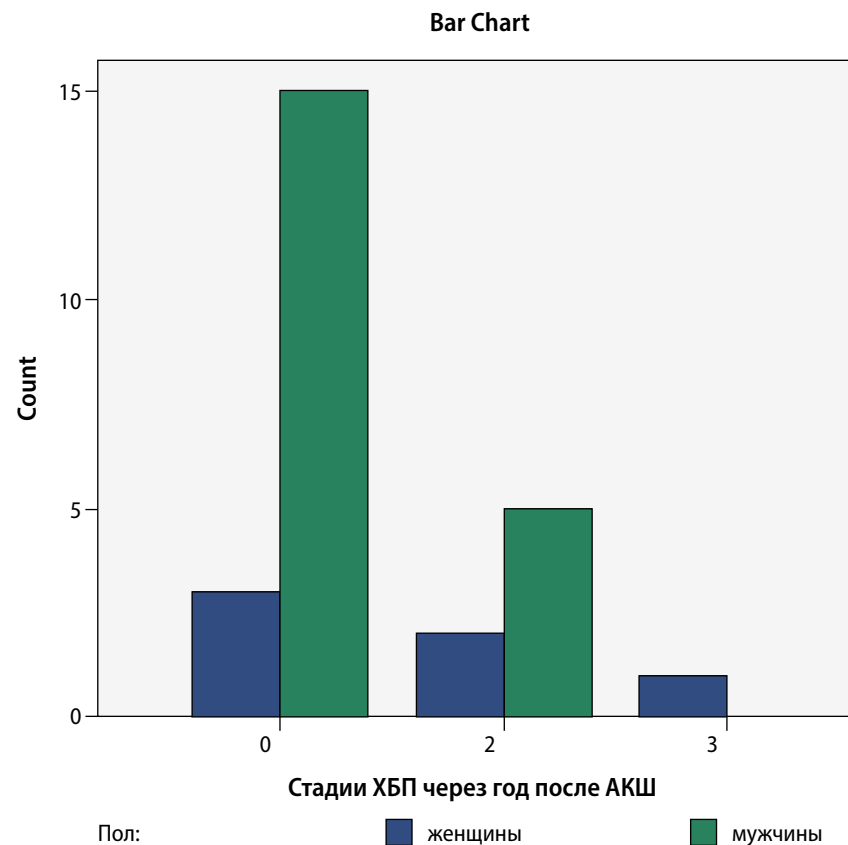


Рисунок 18. Стадии ХБП через год после АКШ без ИК у женщин и мужчин

3.3.1. Динамика концентрации КИМ-1 у пациентов в раннем послеоперационном периоде АКШ без ИК: исходная, через 48 часов, 7 суток после операции

Оценка отдаленных исходов функции почек через 3 месяца после АКШ без ИК и возможность использования биомаркера КИМ-1 в качестве предиктора ее ухудшения выполнена у 30 пациентов. Исходный уровень КИМ-1 до операции составил 30,8 (11,0–65,6) пг/мл. Концентрация КИМ-1 имела диапазон от 3,4 — 2990 пг/мл. Выявлена зависимость уровня КИМ-1 от возраста: $F = 5,761$; $p = 0,024$; $R^2 = 0,187$; (для возраста $\beta = 0,435$; $p = 0,024$).

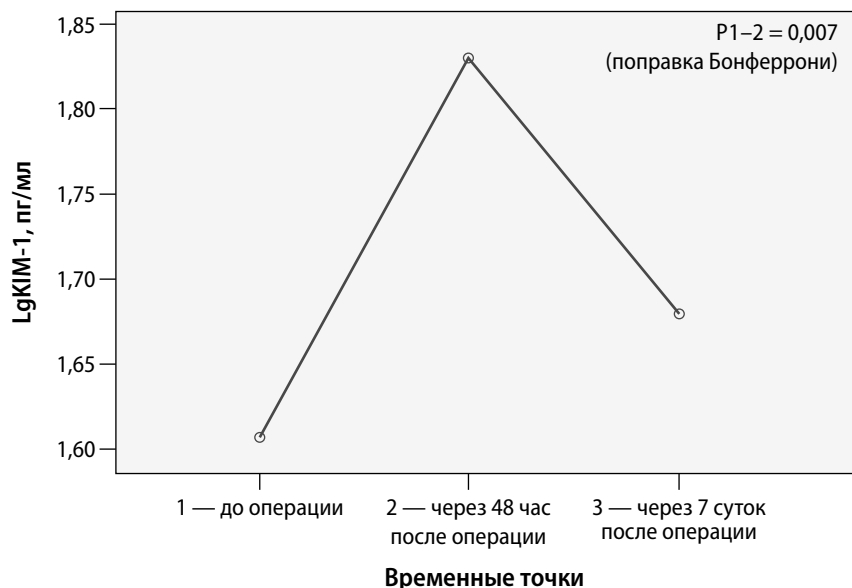


Рисунок 19. Динамика молекулы почечного повреждения I типа (IgKIM-1) в раннем послеоперационном периоде у пациентов после АКШ без ИК

У 29 выживших пациентов определена динамика KIM-1 в 3-х точках: до операции 29,1 (11,0; 64,5) пг/мл, через 48 часов после операции — 39,0 (23,7; 98,7) пг/мл, через 7 дней 36,2 (10,8; 58,5) пг/мл (FridmanTest, $p = 0,030$).

Анализ повторных измерений также показал достоверное повышение IgKIM-1 через 48 часов (рисунок 19). Определен значимый эффект для фактора времени Wilks'Lambda = 0,608, $F = 7,422$; $p = 0,003$.

Предпринята попытка оценить возможность использования ранних послеоперационных уровней KIM-1 в качестве биомаркера для прогнозирования снижения СКФ через 3 месяца наблюдения после АКШ без ИК. До операции сКр составил $79,9 \pm 18,6$ мкмоль/л, через 48 часов после операции — $75,4 \pm 20,5$ мкмоль/л, через 7 дней — $83,5 \pm 43,5$ мкмоль/л, ($p = 0,289$). В раннем послеоперационном периоде ОПП в 1-ой стадии диагностирована у 3 из них (10,0%). Умерла одна больная без ОПП на 8-е сутки после операции от ОНМК, поэтому СКФ через 3 месяца определена у 29 больных.

Снижение СКФ по сравнению с исходным значением наблюдалось у 12 пациентов на 17,3 мл/мин/1,73 м² (на 17%) (95% ДИ 8 — 26), $t(3,27) = 4,22$, $p = 0,001$. Было рассчитано отношение концентраций KIM-1 через 48 часов и 7 дней после АКШ без ИК: $KIM-1_{48\text{ ч.}} / KIM-1_{7\text{ дней}}$. Пациенты, у которых наблюдалось снижение СКФ через 3 месяца после операции на работающем сердце, имели более высокое отношение $KIM-1_{48\text{ ч.}} / KIM-1_{7\text{ дней}}$ (Таблица 18).

Таблица 18

Предиктор снижения СКФ через 3 месяца после АКШ без ИК

	B (SE)	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)		p
			Нижний	Верхний	
Константа	2,064 (0,829)				0,013
$KIM-1_{48\text{ ч.}} / KIM-1_{7\text{ сут}}$	-0,940 (0,428)	0,390	0,169	0,903	0,028

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

Методом построения ROC-кривых определено, что значение данного отношения 1,5 и выше с чувствительностью 82% и специфичностью 81% будет прогнозировать снижение СКФ через 3 месяца после АКШ без ИК (рисунок 20).

3.3.2. Способ прогнозирования риска снижения скорости клубочковой фильтрации после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиохирургии и нефрологии и может быть использовано в отделениях кардиохирургии, терапии, а также в поликлиниках (на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи).

На основании исследовательской модели разработан способ прогнозирования ухудшения почечной функции (снижения СКФ) в отдаленном периоде после АКШ без ИК. Аналогом разработанной нами модели является работа [129], авторы которой предлагают использовать ранние послеоперационные уровни KIM-1 и печеночного белка, связанного с жирными кислотами (liver fatty acid-binding protein, L-FABP) для прогнозирования ОПП после кардиохирургических вмешательств (не только после изолированной

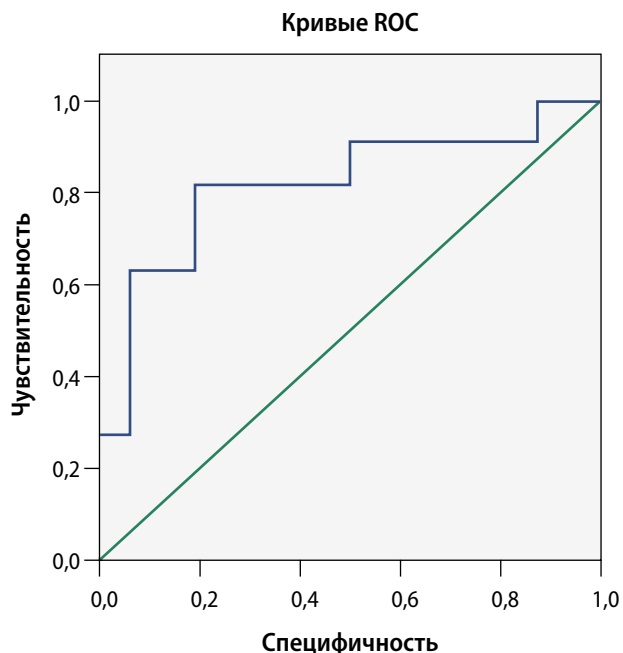


Рисунок 20. ROC-кривая (площадь под кривой 0,818, снижение на 17,3 мл/мин, на 17%, 95% ДИ 8 — 26, $p = 0,006$), точка разделения — значение отношения $KIM-1_{48 ч.} / KIM-1_{7 дней} — 1,5$; чувствительность — 81,8%, специфичность — 81,2%

методики АКШ без ИК). Модель аналога построена на основании уровней 2 биомаркеров (KIM-1 и L-FABP), измеренных в первые 6–12 часов после операции, то есть является более трудоемкой. Наша модель предполагает измерение уровня одного биомаркера KIM-1 в двух точках. Площадь под ROC-кривой модели-аналога 0,78, в то время как для авторской модели площадь составляет 0,818, а, значит, последняя обладает большей прогностической силой. К тому же авторы аналога предлагают способ прогнозирования ОПП (развивается в пределах 48–72 час.), не рассматривая долгосрочную динамику почечной функции. Предлагаемый нами способ прогнозирования направлен на оценку риска ухудшения почечной функции (снижения СКФ), персистенции ОПП в течение 3-х месяцев после АКШ без ИК.

Описание выполнения способа: для определения риска снижения СКФ через 3 месяца после АКШ без ИК через 48 часов и через 7 суток после

операции определяют сывороточный уровень KIM-1 и отношение уровней KIM-1 в указанных точках и при значении данного отношения более 1,5 делают заключение о риске снижения СКФ через 3 месяца, то есть о риске отдаленного ухудшения почечной функции. Вероятность прогноза (чувствительность) составляет 82%, специфичность способа — 81%. Прогностичность положительного результата теста 58%. Прогностичность отрицательного результата теста 80%. Отношение правдоподобия для положительного результата составляет 4,3.

Положительный эффект: прогнозирование снижения СКФ позволяет в раннем послеоперационном периоде выделить группу риска пресистирования ОПП для целенаправленного наблюдения за угрожаемыми пациентами после АКШ без ИК, проводить регулярную оценку почечной функции доступными на амбулаторном этапе методами (уровни СКр и СКФ) и при наличии показаний своевременно направлять пациентов на консультацию к нефрологу.

При использовании предлагаемого способа оценки риска в указанной группе возможно будет назначать лекарственные препараты с нефропротективными свойствами и избежать необоснованного назначения нефротоксичных средств. Например, после кардиохирургических вмешательств часто назначаются антибактериальные средства, которые могут снижать СКФ, особенно у пациентов с дисфункцией почек (аминогликозиды, некоторые цефалоспорины). В этом случае возможно избежать необоснованного назначения препаратов либо использовать менее нефротоксичные средства.

При нарушенной функции почек нежелательно назначение калийсберегающих диуретиков (спиронолактона). При потребности в мочегонных препаратах в группе риска следует использовать петлевые диуретики. Указание риска снижения СКФ при выписке из отделения кардиохирургии может быть полезно для настороженности амбулаторного звена в плане возможного ухудшения почечной функции отдаленном периоде после операции АКШ без ИК.

Кроме того, информация о возможности снижения СКФ после АКШ без ИК будет полезной для вторичной профилактики ИБС, поскольку развитие ХБП и нарастание ее тяжести свидетельствует об увеличении сердечно-сосудистого риска.

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

Способ прогнозирования риска снижения скорости клубочковой фильтрации после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце, заключающийся в том, что через 48 часов и 7 дней после операции определяют сывороточные концентрации КИМ-1 и их отношение и при значении последнего более 1,5 делают заключение о вероятности снижения СКФ через 3 месяца с чувствительностью 82% и специфичностью 81%, отличающийся тем, что позволяет делать прогноз об ухудшении функции почек в отдаленном периоде, в отличие от аналога, который для краткосрочного прогнозирования предлагает использовать однократно измеренные уровни КИМ-1 в сочетании с уровнями других биомаркеров (что снижает точность прогноза и делает методику более трудоемкой), при этом имеет более слабую прогностическую модель с площадью под кривой 0,78.

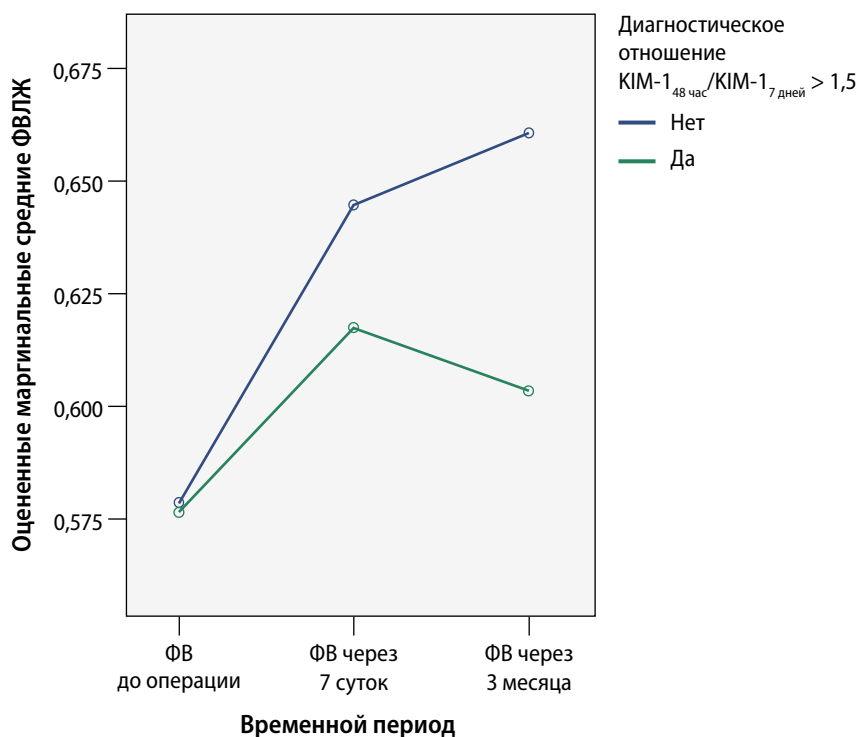


Рисунок 21. Зависимость динамики ФВЛЖ до операции/через 3 месяца после АКШ без ИК от отношения $KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}} > 1,5$ или $< 1,5$

Представляет интерес связь отношения $KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}}$ не только с отдаленным прогнозом изменения рСКФ (через 3 месяца после АКШ без ИК) но и с динамикой ФВЛЖ (исходная ФВ, через 7 дней и 3 месяца). Оказалось, что у пациентов с диагностическим отношением $KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}} > 1,5$ имеется различие и со стороны динамики ФВ ЛЖ. У пациентов с $KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}} < 1,5$ ФВ повышается через 7 дней и 3 месяца, в группе с $KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}} > 1,5$ — ФВ повышается через 7 дней и снижается через 3 месяца ($p = 0,036$).

Если до операции ФВ ЛЖ была одинаковой в этих группах ($57,9 \pm 7,5\%$ против $57,7 \pm 8,0\%$, $p = 0,948$), то через 3 месяца появляется значимое различие ($64,5 \pm 5,8\%$ против $61,8 \pm 7,4\%$, $p = 0,020$) (рисунок 21).

Определен значимый эффект для времени (до операции — 3 месяца после АКШ без ИК) Wilks' Lambda = 0,569, $F = 18,941$; $p < 0,001$. Выявлено влияние фактора ($KIM-1_{48\text{ ч.}}/KIM-1_{7\text{ дней}}$) на изменение ФВ ЛЖ в этих временных точках Wilks' Lambda = 0,836, $F = 4,911$; $p = 0,036$.

Полученный факт представляет пока больше теоретический интерес, подчеркивая взаимосвязь сывороточной концентрации КИМ-1 не только с клубочковой функцией, но и с систолической функцией сердца, что согласуется с литературными данными, представленными в зарубежной литературе [51].

3.4. Отдаленные исходы функции почек через год после АКШ без ИК с учетом динамики КИМ-1 и цистатина С, возможность использования вЧСРБ в качестве предиктора ее ухудшения

Динамика СКФ (MDRD) у выживших пациентов была следующей: до операции $93,1 \pm 22,6$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, через 48 часов после операции — $105,8 \pm 49,5$, через 7 дней — $101,2 \pm 40,1$, через 3 месяца — $96,8 \pm 19,6$, через год — $101,3 \pm 26,7$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, Wilks' Lambda для фактора времени $F = 0,590$, $p = 0,673$. Среднее различия до операции — через год после операции $-8,3$ (95% ДИ $-20,2$; $3,7$), $p = 0,168$.

СКФ (СКД-EPI) до операции у выживших пациентов составила $89,0 \pm 16,9$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, через год после операции — $92,8 \pm 18,0$ мл/

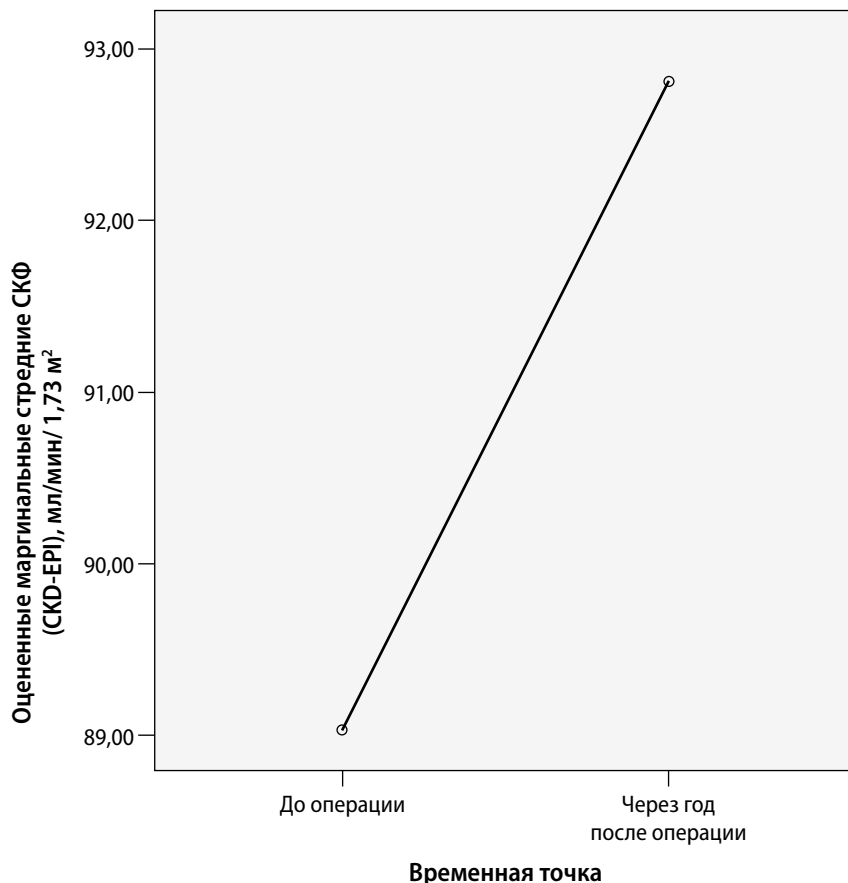


Рисунок 22. Изменение СКФ через год после операции АКШ без ИК в сравнении с исходными данными (до операции), $p = 0,239$

мин/1,73 м² (рисунок 22) Среднее различия -3,8 (95% ДИ -10,2; 2,7) мл/мин/1,73 м², $p = 0,239$.

Через год после операции КИМ-1 в сыворотке крови удалось определить у 25 пациентов. Сравнение с дооперационным уровнем у этих пациентов выявило достоверное повышение этого показателя: 29,1 (10,3; 65,9) пг/мл до операции против 59,1 (37,7; 96,0) пг/мл через год после операции, $p = 0,028$. Повышение сывороточной КИМ-1 произошло у 15 пациентов и у 7 человек — снижение.

Динамика пациентов по показателю СКФ (СКД-ЕПІ)

Функция почек по СКФ	Число больных до операции	Число больных после операции
Нормальная СКФ > 90 мл/мин/1,73 м ²	17	20
СКФ 89 — 60 мл/мин/1,73 м ²	7	6
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	3	1

Таблица 20

Исходы функции почек через год после АКШ без ИК

Характеристика исхода	Количество пациентов (%)
Нормальная СКФ >90 мл/мин/1,73 м ² до и после операции	16 (59,3%)
СКФ до операции 89–60 мл/мин/1,73 м ² , после операции >90 мл/мин/1,73 м ²	3 (11,1%)
СКФ до операции >90 мл/мин/1,73 м ² , после операции 89–60 мл/мин/1,73 м ²	1 (3,7%)
СКФ 89 — 60 мл/мин/1,73 м ² до и после операции	4 (14,8%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² до операции, >90 мл/мин/1,73 м ² — после операции	1 (3,7%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² до операции, 89 — 60 мл/мин/1,73 м ² — после операции	1 (3,7%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² до и после операции	1 (3,7%)
Итого	27 (100%)

До операции было 3 пациента с ХБП 3, после операции осталась одна пациентка с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², у которой произошло снижение СКФ с 58,6 до 30,9 мл/мин/1,73 м².

Больных с манифестацией ХБП после ОПП с исходно нормальной функцией почек не было.

Исследован цистатин С в качестве раннего биомаркера ОПП у пациентов, подвергнутых ИК [69], представляет интерес определение его у пациентов после операции АКШ на работающем сердце в ближайшем и отдаленном периодах и поиск связей с другими биомаркерами прогрессирования атеросклероза и ХБП.

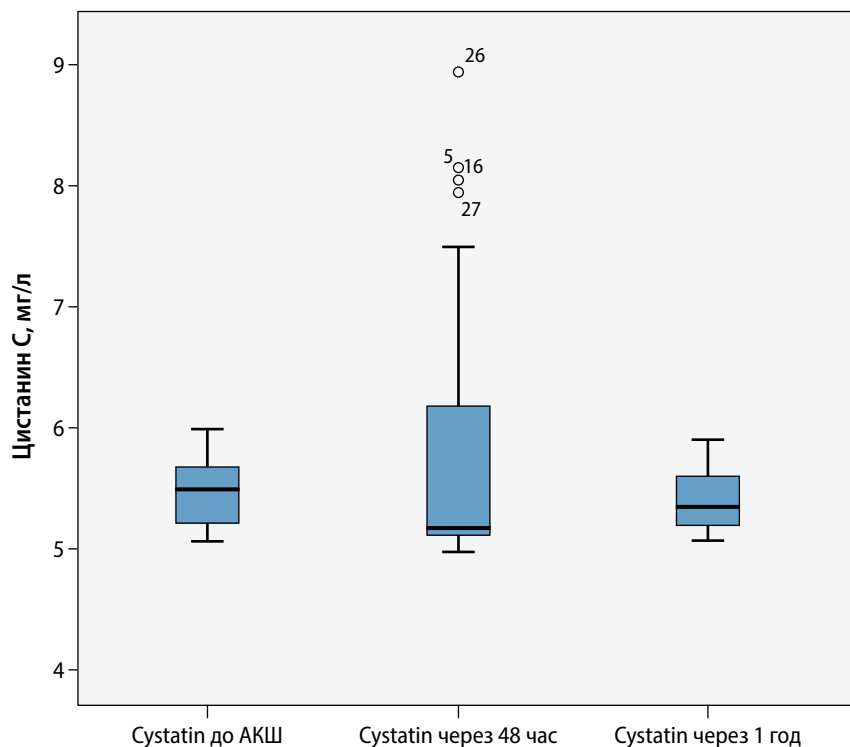


Рисунок 23. Содержание цистатина С до и после операции АКШ на работающем сердце

Проведена оценка функции почек в раннем послеоперационном периоде (через 48 часов) и отдаленном (через год) после АКШ на работающем сердце по СКр, СКФ и цистатину С. До операции СКр составил $81,0 \pm 18,3$ мкмоль/л, через 48 часов после операции — $75,9 \pm 20,4$ мкмоль/л, через год после операции — $75,3 \pm 22,0$ мкмоль/л, $p = 0,772$. СКФ в этих же точка составила $90,6 \pm 23,0$, $103,2 \pm 47,7$ и $101,3 \pm 26,7$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p = 0,495$. Содержание цистатина С до операции было $5,47 \pm 0,29$ мг/л, через 48 часов после операции $5,81 \pm 1,13$ мг/л, через год после АКШ — $5,41 \pm 0,25$ мг/л, $p = 0,596$ (рисунок 23).

Линейный регрессионный анализ выявил влияние систолического АД (сАД) на уровень дооперационного цистатина С, $F = 9,803$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,366$; (для сАД $\beta = 0,605$ $p = 0,006$). Уровень цистатина С через год

после АКШ был выше у пациентов с сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с больными с нормальной толерантностью к глюкозе $5,5 \pm 2,2$ vs. $5,3 \pm 2,2$ мг/л, $p = 0,010$. Выявлена зависимость концентрации цистатина С через год после операции АКШ без ИК от содержания сывороточной КИМ-1, определенного через 48 часов после операции ($IgKIM-1_{48 \text{ час}}$), $F = 8,108$; $p = 0,009$; $R^2 = 0,245$; (для $KIM-1_{48 \text{ час}}$ $\beta = -0,495$; $p = 0,009$).

Таким образом, после АКШ на работающем сердце частота ОПП в стадии риска составила 10%, значимого изменения функции почек по результатам исследования СКФ по MDRD, сывороточных креатинина и цистатина С через год после операции не произошло, что говорит о преимуществах этого метода реваскуляризации миокарда. Выявлены новые взаимосвязи биомаркеров клубочкового и канальцевого почечного повреждения, важные для объяснения персистенции ООП и трансформации в ХБП.

Проведена детальная оценка функции почек через 3 месяца и год после операции АКШ без ИК у пациентов с ОПП в раннем периоде после операции и без признаков ОПП.

Молекула почечного повреждения (КИМ-1) в сыворотке крови определена методом ИФА до операции, через 48 часов, 7 дней и год после операции. КИМ-1 определена в моче у 11 здоровых добровольцев и у больных через год после АКШ. ОПП оценивалось по критериям KDIGO, (2012). Исходы определены путем сравнения СКФ через 3 месяца и год с дооперационными значениями.

В раннем послеоперационном периоде ОПП в 1-ой стадии была диагностирована у 3 пациентов (10,0%), более тяжелых стадий ОПП и потребности в заместительной почечной терапии не было. Через 3 мес. после АКШ у пациентов с ОПП в 1-ой стадии произошло снижение СКФ со $123,1 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м² до $83,7 \pm 17,6$ мл/мин/1,73 м², а у больных без ОПП СКФ, напротив, повысилась. Влияние фактора «перенесенное ОПП» на функцию почек значимо ($p = 0,042$).

Через год после операции у пациентов без ОПП СКФ составила $101,7 \pm 28,3$ мл/мин/1,73 м² и была выше, чем до операции ($89,3 \pm 20,7$ мл/мин/1,73 м²). У пациентов с ОПП СКФ до операции $123,1 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м², через год после операции — $98,4 \pm 6,5$ мл/мин/1,73 м². Отмечено улучшение функции почек у этих пациентов по сравнению с периодом 3 месяца после АКШ. При сравнении с исходными данными у больных без ОПП СКФ через год после АКШ повысилась на 12,4 (95% ДИ 24,8; 0,1) мл/мин/1,73 м², с ОПП — снизилась на 24,7 (95% ДИ 46,9; 2,4)

мл/мин/1,73 м². Влияние фактора «перенесенное ОПП» на исход функции почек значимо ($p = 0,043$).

Частота пациентов с СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м² до операции составила 10%, через год после операции — 18,5%. Выявлена ассоциация повышенной СКФ через год после АКШ с ОПП в раннем послеоперационном периоде (критерий Фишера, $p = 0,020$).

Уровень КИМ-1 до операции 29,1 (11,0; 64,5) пг/мл, через 48 часов после операции — 39,0 (23,7; 98,7) пг/мл, через 7 дней 36,2 (10,8; 58,5) пг/мл ($p=0,030$). Концентрация КИМ-1 в сыворотке через год после операции 55,4 (35,2–88,5) пг/мл. Содержание КИМ-1 в моче через год после операции — $1,21 \pm 0,93$ нг/мл превышает подобный показатель у здоровых лиц — $0,60 \pm 0,22$ нг/мл, $p = 0,05$. Не выявлено значимых корреляционных связей между КИМ-1 в сыворотке крови и в моче.

Сравнение исходного IgКИМ-1 (логарифмированный показатель) у пациентов с ОПП после АКШ с подобным показателем у пациентов без признаков ОПП выявило тенденцию к различию: $0,91 \pm 0,33$ vs $1,68 \pm 0,80$ пг/мл, соответственно, $p = 0,070$. После операции через год различий в уровне КИМ-1 в сыворотке у пациентов с ОПП и без ОПП не было выявлено 62 (15; 78) против 55,4 (36,5; 96,0), $p = 0,590$.

Таким образом, у пациентов, перенесших в раннем периоде после операции ОПП (1-я стадия) имеется выздоровление с дефектом, что характеризуется персистенцией маркеров почечного повреждения с восстановлением функции почек (СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²). Известно, что КИМ-1 является не только диагностическим маркером, но и повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани. Установлено, что у пациентов с признаками ОПП после АКШ на работающем сердце СКФ через 3 месяца снизилась и была менее 90 мл/мин/1,73 м², через год произошло восстановление функции почек на фоне персистенции повышенных концентраций КИМ-1 в сыворотке и в моче. Однако, в нашем исследовании не было случаев ОПП в стадии 2 и 3, динамика биомаркера КИМ-1 у больных с тяжелыми стадиями ОПП в эти сроки не изучена и может оказаться иной, чем у пациентов с ОПП в стадии риска. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

Прогнозирование риска снижения СКФ через год после операции по дооперационному уровню вчСРБ.

Установлена корреляция $\rho_{sp} = 0,409$ ($p = 0,034$) между исходным уровнем вчСРБ и отношением $КИМ-1_{48ч.}/КИМ-1_{7сут.}$ (Рисунок 24).

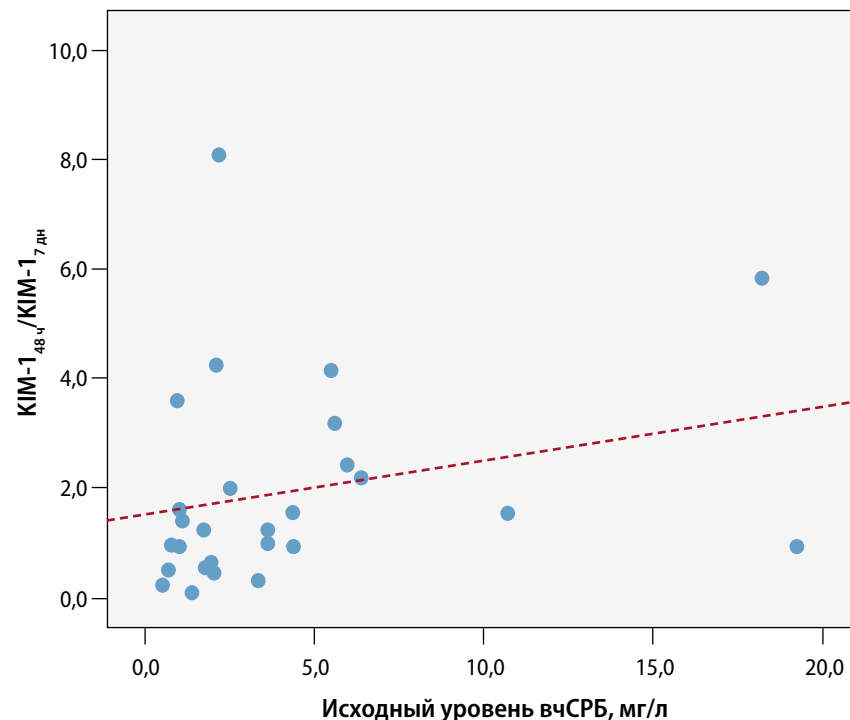


Рисунок 24. Корреляция между исходным уровнем вчСРБ и отношением $КИМ-1_{48ч.}/КИМ-1_{7сут.}$

Содержание СРБ до операции АКШ без ИК было 2,2 (1,1; 4,9) мг/л, через 48 час после АКШ без ИК — 160,2 (100,5; 190,4) мг/л, через 7 дней после операции — 35,8 (21,7; 64,6) мг/л ($p < 0,001$) (рисунок 25).

Максимальное среднее значение СРБ было — $158,9 \pm 65,7$ мг/л. Через 3 месяца содержание СРБ было 2,9 (1,4; 5,4) мг/л и не отличалось от исходного значения ($p = 0,517$).

Через год после операции АКШ без ИК у 11 пациентов наблюдалось снижение СКФ, среднее различие составило 18,4 мл/мин/1,73 м² (95%ДИ 8,9 — 27,2 мл/мин/1,73 м²), у 9 пациентов > 5 мл/мин/1,73 м². Максимальное снижение — 29 мл/мин/1,73 м², еще у одного пациента — 23 мл/мин/1,73 м², у остальных 7-ми — от 5 до 10 мл/мин/1,73 м².

Оценку долговременного прогноза снижения СКФ после АКШ без ИК (в течение 1 года) позволяет дать дооперационный уровень маркера вос-

паления вчСРБ. Площадь под ROC-кривой 0,781 (95% ДИ 0,584 — 0,978), $p = 0,018$ (рисунок 26).

Представляет интерес корреляция исходного вчСРБ с ИМТ (коэффициент корреляции Спирмена 0,406; $p = 0,026$) и корреляция исходного вчСРБ и вчСРБ через 3 месяца (коэффициент корреляции Спирмена 0,717; $p < 0,001$).

В регрессионной модели ($F = 10,469$; $p = 0,003$; $R^2 = 0,272$) установлена зависимость рСКФ через год после операции от ИМТ ($\beta = -0,522$; $p = 0,003$).

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

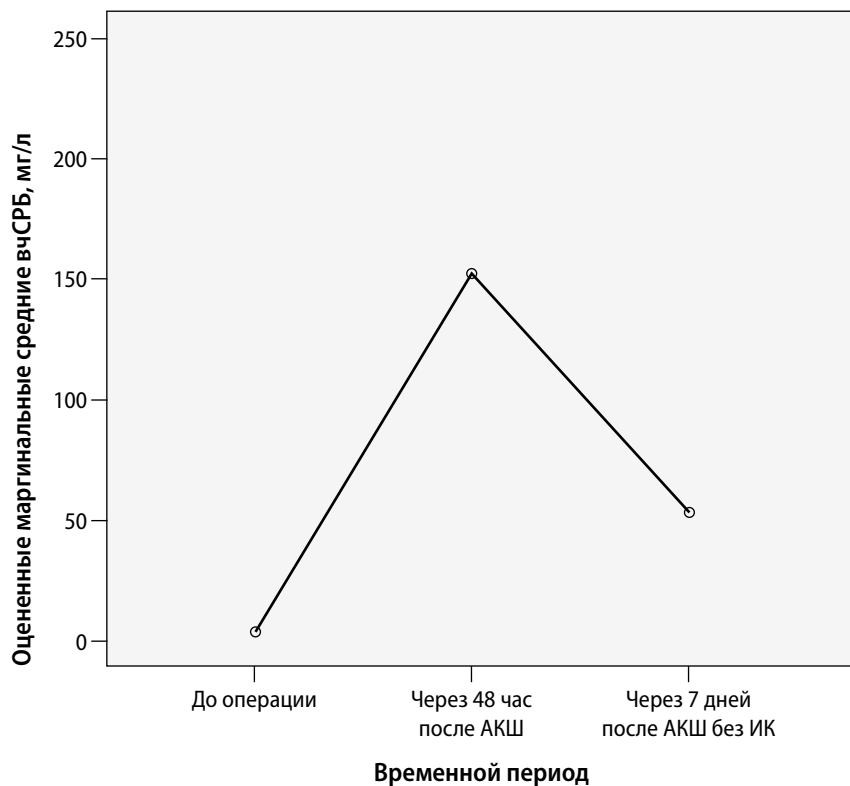


Рисунок 25. Динамика содержания вчСРБ мг/л до операции АКШ без ИК, через 48 часов и через 7 дней после операции

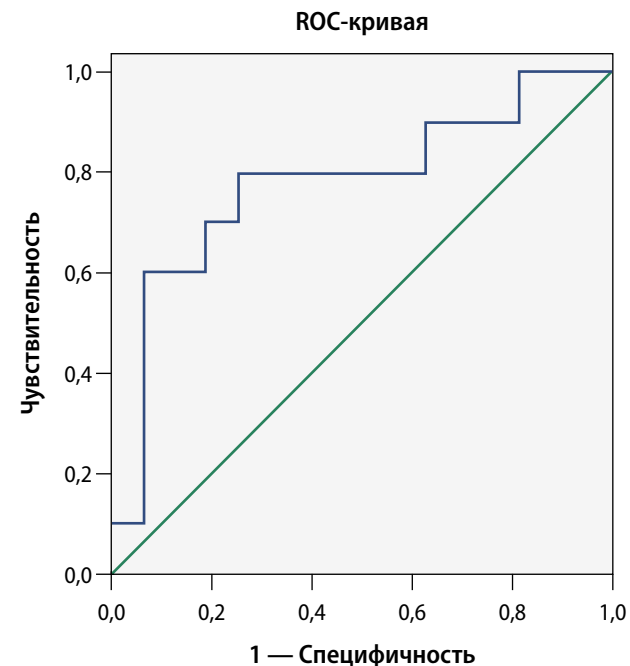


Рисунок 26. ROC-кривая для прогнозирования снижения СКФ через год после АКШ без ИК по дооперационному уровню вчСРБ. Точка разделения — уровень вчСРБ до операции 2,94 мг/л Чувствительность 70%, специфичность 81%

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 2013 году в Первой городской клинической больнице им. Е.Е. Воловевич г. Архангельска прошел знаменательный юбилей — 20-летие кардиохирургической службы. За этот период произведена 4901 изолированная операция АКШ, что составило 63,2% от всех проводимых операций на сердце, из них 3865 (78,9%) вмешательств выполнено на работающем сердце без ИК — техника «off-pump» [7]. В последние годы (2012–2017 гг.) операции на работающем сердце в больнице составляют 94,2–98,4% от всех первичных операций реваскуляризации миокарда и до настоящего времени (2020 г.) эта техника продолжает оставаться доминирующей при изолированном АКШ в данной клинике.

Далеко не все кардиохирургические клиники в РФ используют методику операций без ИК. В 2014 году были представлены данные отечественного регистра больных, перенесших операцию коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (программа РИКОШЕТ) [13]. В рамках регистра РИКОШЕТ был проведен анализ социально-демографических и клинических характеристик, распространенности факторов риска, характера предоперационного обследования, лечебных мероприятий, исходов у пациентов с ИБС, направляемых для планового КШ в трех регионах РФ в период за 2012 год, а также их соответствия международным рекомендациям по реваскуляризации миокарда. Для участия в исследовании по журналам регистрации были отобраны 300 пациентов (по 100 в каждом регионе), среди них только один больной был оперирован «off-pump» без ИК [13]. Возраст пациентов был одинаков в нашей когорте пациентов и в данном регистре (59,2±7,3 и 59,7±6,5 года, соответственно), как и соотношение мужчин и женщин, и

объем операции, однако функция почек и частота ОПП после операции в представленном выше регистре не оценивались, поэтому сопоставительный анализ в данном направлении не возможен.

В нашем исследовании частота ОПП у пациентов, которым операция АКШ проведена по методике «Off-pump», без ИК, составила 12,8%, из них 2-я стадия — у 2,8% больных, потребности в диализе не было. Для сравнения в многоцентровом исследовании, проведенном в Северной Америке (участвовало 6 центров), у пациентов, оперированных в 2009 году преимущественно в условиях ИК (87%), без ИК (10%), комбинация методов (3%), у 60 из 1219 участников (5%) развилось ОПП, которое определялось как потребность в диализе или удвоение СКР в пределах 3 (IQR 2;4) дней. 18 (1,5%) получили острый диализ и 20 (1,6%) умерли до выписки [125]. ОПП в этом исследовании (2–3 стадия) встретилось чаще (5% против 2,8% в нашем исследовании) и сопровождалось у каждого третьего больного потребностью в диализе. Стоит отметить, что в данном исследовании больные были старше, чем в нашей когорте, операции АКШ составили только 48%, более половины операций — клапанные и сочетанные вмешательства, 21% срочных операций, при которых выше риск развития ОПП, а также только 10% были оперированы без ИК [125]. В более ранней работе, выполненной в нашей клинике на пациентах, кому проводилось протезирование клапанов сердца в условиях ИК, потребность в диализе имела место у 4,4% больных [11].

В нашем исследовании у больных, оперированных без ИК, предиктором развития ОПП и снижения СКФ в пределах 48 часов после вмешательства оказалась повышенная исходная СКФ. Международных и согласованных критериев гиперфльтрации пока нет [1–3]. Традиционно гиперфльтрацией считаются показатели СКФ, превышающие значение таковой для 95-ой перцентили здоровой популяции на величину, соответствующую двум стандартным отклонениям СКФ. В работе японских авторов Y. Jinetal. (2006) [94] СКФ исследовали с использованием клиренса йогексола у 56 здоровых лиц и 93 больных сахарным диабетом без альбуминурии и артериальной гипертензии. Гиперфльтрация, определяемая как СКФ > средней СКФ + 1,96 S.D. контрольной группы, была найдена у 17% больных (16/93). Другие 77 пациентов (83%) были с нормальной фильтрацией (определяемой как СКФ <или = средней СКФ + 1,96 S.D. контрольной группы). Значения СКФ, оба при гиперфльтрации и нормофльтрации были 140,5 +/- 14,6 и 98,8 +/- 14,0 мл/мин/1,73 м², соответственно. Возраст, пол, ИМТ, АД, уровень экскреции альбуминов и частота микроальбуминурии не различались между

лицами с гиперфилтрацией и нормофилтрацией. Глюкоза натощак и гликированный гемоглобин были значимо выше у больных с гиперфилтрацией, чем у лиц с нормофилтрацией ($P < 0,001$ и $0,004$, соответственно) [94].

За критерий гиперфилтрации обычно принимается уровень СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м², он используется в различных исследованиях. Золотой стандарт точного измерения СКФ — внутривенная инфузия экзогенных маркеров, таких как инулин, йогексол, йоталамат и маркеров, содержащих изотопную метку. Однако из-за сложности и высокой стоимости эти методики редко используются даже в научных исследованиях. Сравнительно недавно появился эндогенный маркер СКФ, который по своей точности сопоставимым с экзогенными — цистатин С. Он может использоваться для определения как гиперфилтрации, так и гипофилтрации [1–3, 8].

В настоящее время длительную гиперфилтрацию рассматривают как один из неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности. Есть сведения, что высокий риск развития гиперфилтрации и протеинурии ассоциирован с вчСРБ [68], курением [60], ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе, артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [87, 81, 114, 193]. Так, было показано, что высокий метаболический риск (3 и более факторов риска, среди которых — избыточный вес, АГ, снижение ХС ЛПВП) ассоциированы с гиперфилтрацией до манифестации кардиоваскулярных заболеваний [182].

В нашей когорте все пациенты были с множественными факторами риска, за гиперфилтрацию мы принимали СКФ ≥ 125 мл/мин/1,73 м². Таких пациентов оказалось 8 человек (5,7%), а среди пациентов с ОПП их было 6 (33,3%). В свете этих знаний и полученных нами фактов представляется перспективным продолжить исследования по выявлению лиц с гиперфилтрацией, которым предстоит операция АКШ на работающем сердце, с использованием не только расчетной СКФ, но и измерение ее с применением экзогенных и/или эндогенных маркеров, в частности, цистатина С.

Еще одним фактором риска развития ОПП оказался женский пол, и наши данные согласуются с данными литературы [5, 16]. Так, анализ предикторов ОПП у больных с интактной функцией почек, подвергшихся АКШ с ИК, так же выявил преобладание женщин по сравнению с больными без ОПП: 49,2% против 36,5% ($p = 0,013$) [6], в нашем исследовании после АКШ без ИК частота ОПП среди женщин составила 21,1% против 9,7% — среди мужчин.

В настоящей работе было выполнено изучение изменений клубочковой функции почек в раннем периоде после операции АКШ по методике

«off pump» у пациентов с исходной СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м². У 141 пациента определена исходная СКФ с использованием формулы СКД-EPI. Расчетная СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² была у 120 пациентов (среднее значение $89,3 \pm 23,1$ мл/мин/1,73 м²) и сниженная СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² — у 21 пациента (среднее значение $48,2 \pm 7,8$ мл/мин/1,73 м²). Группы не различались по возрасту и полу, количеству наложенных шунтов, частоте сопутствующих заболеваний, индексу массы тела, дооперационному уровню холестерина и ФВ ЛЖ.

Частота ОПП у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была 9,5% и не имела значимого отличия от больных с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², частота ОПП 13,3%. Динамика СКр была различной в группах сравнения: в группе 1 исходный уровень СКр составил $77,3 \pm 16,4$ мкмоль/л, через 48 час — $82,4 \pm 19,3$ мкмоль/л, в группе 2 — до операции $125,0 \pm 25,9$ мкмоль/л, через 48 час — $100,6 \pm 36,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Динамика СКФ через сутки после операции также имела различие, а именно, СКФ осталась без изменений у больных с исходной СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и значимо увеличилась на $22,3$ (95%ДИ 4,3; 40,7) мл/мин/1,73 м² у больных с исходно сниженной СКФ. Этот феномен представляет интерес, его можно объяснить новой парадигмой общности механизмов развития почечной дисфункции и сердечной недостаточности с сохраненным сердечным выбросом у пациентов с совокупностью факторов риска (эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, продукция активных радикалов кислорода) [113]. В работе Т.Е. Морозовой и соавт. (2010) [12] приводятся сведения, что у больных с метаболическим синдромом и сниженной СКФ на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии отмечено увеличение СКФ, что свидетельствует о возможности улучшении функции почек после коррекции факторов риска у пациентов с кардиоренальным синдромом.

Динамика систолической функции левого желудочка была однотипной в обеих группах — значимое повышение ФВ через 7 суток после операции по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$): до операции в группе с исходно сохраненной СКФ ФВ составила $57,0 \pm 9,0\%$, в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — $56,0 \pm 10,5\%$, после операции — $60,6 \pm 9,1\%$, и $61,5 \pm 7,3\%$, соответственно.

При анализе выборки, включающей 141 пациента, которым проведена операция АКШ без ИК в течение года в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска, мы установили, что согласно современной классификации сердечной недостаточности [14]

только 6,4% больных имели сердечную недостаточность со сниженной ФВ (ФВЛЖ <40%), у 19% — была сердечная недостаточность со средней ФВ (41–49%), у остальных 74,6% — ФВЛЖ была сохранена ($\geq 50\%$). В раннем периоде после операции выявлено достоверное улучшение сократительной функции ЛЖ. Эхокардиографических признаков прогрессирования ремоделирования ЛЖ и ЛП не получено. Показатели КДР ЛЖ и ЛП значимо не изменились за 3 месяца послеоперационного периода.

У 28 больных был определен NT-proBNP в трех временных точках (до операции и после АКШ на работающем сердце через 48 часов и 7 суток). Из этих пациентов у 4 — была сниженная СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²). Исходный уровень NT-proBNP составил 47,2 (34,9; 58,3) пг/мл, через двое суток после операции концентрация NT-proBNP была значимо выше (99,1 (59,0; 293,4) предоперационного значения и несколько снизилась к 7-му дню 62,0 (42,0; 71,5) пг/мл. Исходный уровень NT-proBNP составил 51,03±18,53 пг/мл у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² и — 41,14±11,28 пг/мл у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Через 48 часов произошло повышение показателя: 145,93±114,55 пг/мл и 406,52±235,71 пг/мл, соответственно. Через 7 дней произошло снижение уровня NT-proBNP у пациентов с сохраненной СКФ до 64,37±42,81 пг/мл и оставался повышенным уровень этого биомаркера у пациентов со сниженной СКФ — 205,8 (67,5; 344,1). Анализ повторных измерений показал значимое влияние фактора времени ($p < 0,001$) и различие динамики в группах сравнения (влияние фактора различной исходной СКФ), $p = 0,003$.

Стоит отметить, что у больных с исходной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² прирост концентрации NT-proBNP на 7-е сутки после операции АКШ оказался более значимым, чем у пациентов с сохраненной СКФ до оперативного вмешательства.

В госпитальный период после операции АКШ больных с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной ФВ ЛЖ в проспективной группе наблюдения не было. Функциональный класс (ФК) СН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ перед выпиской пациентов из стационара был определен по тесту с 6-минутной ходьбой. При сравнении частоты ФК СН до операции с подобным распределением ФК СН в госпитальный период после АКШ на работающем сердце значимых различий не получено, однако при этом случаев 4-го ФК после операции не было. Больных с ФК 3 было 11 человек. Определена предикторная роль концентрации NT-proBNP на 7 сутки после операции для 3 ФК СН (NYHA) после АКШ без ИК: точка отсечения — NT-proBNP 68 пг/мл, площадь

под ROC-кривой 0,819±0,088, $p = 0,007$, чувствительность теста — 70%, специфичность — 87,5%.

Таким образом, у пациентов с исходной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², которым выполнена операция АКШ на работающем сердце, в раннем послеоперационном периоде отмечена положительная динамика функции почек. Систолическая функция левого желудочка также улучшилась. Техника off-pump (АКШ без ИК) безопасна для пациентов с исходно сниженной СКФ.

По данным разных авторов, частота ОПП у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим операциям, колеблется от 13 до 50% [10, 75, 188]. После АКШ в условиях ИК и у пациентов с исходно сохраненной функцией почек ОПП выявлено в 24,1% случаев [5]. Частота тяжелого (RIFLE max-F стадии) и необратимого течения ОПП невысока: 3,5% и 2,3% соответственно. Необходимо отметить, что относительно низкая частота ОПП не может быть объяснена только выбранными диагностическими критериями ОПП, так как клинические исследования показали одинаковую полезность в диагностике и точность в определении прогноза ОПП критериев RIFLE и AKIN у пациентов, перенесших операцию на сердце [44, 21]. Среди возможных причин этого следует отметить плановый характер операции АКШ.

Известно, что экстренное коронарное вмешательство, выполняемое у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, само по себе является фактором повышенного риска развития ОПП [130, 111]. Кроме того, экстренная операция, как правило, сопряжена с выполнением рентген-контрастного исследования — коронарной ангиографии перед операцией, что увеличивает риск возникновения контраст-индуцированной нефропатии, и, следовательно, риск развития ОПП [175]. Корреляционный анализ у пациентов с ОПП выявил наиболее тесные и прямые связи СКр. с хирургическими характеристиками, то есть продолжительностью операции и ИК, проведением послеоперационной медикаментозной инотропной поддержки и ИВЛ более 48 часов, а также анемией. Кроме того, выявлены достоверные корреляции тяжести ОПП с коморбидными состояниями — застойной ХСН, АГ, фибрилляцией предсердий (ФП) и возрастом более 60 лет, а также суммарным кардиоваскулярным риском — индексом EuroSCORE. Индекс EuroSCORE у пациентов с ОПП значимо превышал таковой у пациентов без ОПП. Высокий риск (≥ 6 баллов) перед операцией был у 87,1% пациентов с ОПП и у 30,8% пациентов — без ОПП. Кроме того, при наличии ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии достоверно чаще выявлялось ОПП.

Однако исследования, посвященные поиску предикторов ОПП после операций АКШ без ИК у жителей Российской Федерации, встречаются редко и представляют определенный интерес. В своем исследовании мы привлекли внимание к пациентам с комбинацией факторов кардиометаболического риска и исходной гиперфльтрацией, а также к пациентам с исходно сниженной СКФ, у которых после операции АКШ без ИК в раннем послеоперационном периоде функция почек улучшилась. И эти пациенты требуют длительного мониторинга для оценки у них отдаленного прогноза.

В отличие исследований, посвященных пациентам, оперированным в условиях ИК, у нашей выборки пациентов количество шунтов, а следовательно, длительность операции, не явилось значимым предиктором ОПП. Также не было случаев длительной медикаментозной инотропной поддержки и ИВЛ более 48 часов, а именно эти факторы оказались предикторами ОПП при использовании ИК.

Нами была проведена оценка динамики функции почек и систолической функции ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) после операции АКШ на работающем сердце в сравнении с сопоставимой группой пациентов, но без инфаркта миокарда в анамнезе. Методом сплошной выборки в исследование были включены 111 больных ИБС, 80 (72,1%) мужчин и 31 (27,9%) женщин, которым выполнено АКШ без ИК. Больные были разделены на 2 группы по признаку перенесенного в прошлом инфаркта миокарда: группа 1 с ПИКС — 73 пациента и группа 2 без ПИКС — 38 больных.

Определены уровни сКр до операции, через 24, 48 и 72 часа после операции, СКФ по формуле MDRD в этих временных точках, частота ОПП по критериям KDIGO. Оценена исходная систолическая функция ЛЖ по ФВ, в % методом ЭхоКГ и повторно через 7 суток после АКШ без ИК.

Уровень сКр до операции был значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($88,7 \pm 3,2$ против $78,6 \pm 3,3$ мкмоль/л, $p = 0,048$). Через 48 часов после операции различие исчезло ($88,3 \pm 3,0$ против $86,8 \pm 3,5$ мкмоль/л, $p = 0,757$).

ОПП имело место у 5 пациентов с ПИКС (4 случая — 1-я стадия и 1–2 стадия), что составило 6,8%. В группе без ПИКС частота ОПП составила 13,2% и выявлена также у 5 пациентов (4 случая 1-я стадия и 1–2 стадия). Значимых различий в частоте и тяжести ОПП между группами не было, $p = 0,545$. Частота случаев ФВ ЛЖ $<40\%$ была в группе с ПИКС 9,6% против 5,3% в группе без ПИКС, $p = 0,716$

Выявлено значимое различие в исходной ФВ ЛЖ, которая была ниже в группе с ПИКС ($54,8 \pm 1,1\%$ против $60,1 \pm 1,5\%$ в группе 2, $p = 0,006$). Однако уже через 7 дней после реваскуляризации миокарда произошло значимое улучшение сократительной функции ЛЖ у пациентов с ПИКС: ФВ составила $54,8 \pm 1,1\%$ до операции, $59,6 \pm 1,2\%$ — после вмешательства. Различия 4,8% (95%ДИ 2,4 — 7,2%), $p < 0,001$. Тогда как в группе без ПИКС значимых изменений ФВ ЛЖ не наблюдалось, $60,1 \pm 1,5\%$ до операции, $61,0 \pm 1,3\%$ — после, $p = 0,591$.

Таким образом, имеется благоприятная динамика восстановления сократительной способности миокарда в раннем послеоперационном периоде после АКШ на работающем сердце у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, что отражает наличие у них гибернирующего (жизнеспособного) миокарда до реваскуляризации миокарда. ОПП наблюдалось только у 6,8% пациентов с ПИКС.

Проведено сравнение СКФ, рассчитанный по формуле СКD-EPI до операции и через год после операции АКШ в зависимости от наличия или отсутствия инфаркта миокарда в анамнезе у 26 пациентов. Больных с ПИКС было 16, без ПИКС — 10.

Произошло повышение СКФ у пациентов как без ПИКС, так и с ПИКС, влияние фактора времени Wilks'Lambda = 0,943, $F = 1,450$; $p = 0,240$ и влияние фактора наличие/отсутствие ПИКС на ее послеоперационное изменение, Wilks'Lambda = 1,0, $F = 0,001$; $p = 0,978$, не значимо. Функция почек осталась нормальной как у пациентов без ПИКС, так и с ПИКС.

Содержание цистатина С определено до операции, через 48 часов после операции и через год после АКШ у этих пациентов. Динамика цистатина С также была однотипна у пациентов с ПИКС и без ПИКС. Влияние фактора времени, Wilks'Lambda = 0,901, $F = 1,324$; $p = 0,285$, и влияние фактора наличие/отсутствие ПИКС, Wilks'Lambda = 0,990 $F = 0,123$; $p = 0,885$, на динамику цистатина С не значимо.

Таким образом, операция АКШ без ИК не оказывает влияния на функцию почек при длительном наблюдении, как у пациентов без ПИКС, так и у пациентов с ПИКС.

В нашем исследовании до операции АКШ у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом диапазон колебаний КИМ-1 в плазме составил 3,4 — 2990 пг/мл. В литературе ограниченное число работ, где представлены подобные сведения. Так в исследовании, опубликованном в турецком журнале интенсивной помощи, было определено содержание биомаркеров ОПП, включая КИМ-1, у больных, находящихся в отделении

интенсивной помощи, представлены сведения о высоком содержании KIM-1 в плазме: от 0,1 до 18,7 нг/мл (100 — 18700 пг/мл), причем высокие уровни были как у больных реанимационного отделения с признаками ОПП (2,51±4,35 нг/мл), так и без ОПП (1,35±3,29 нг/мл), однако различие между группами достоверно ($p=0,001$) [72].

В нашем исследовании даже в ранние сроки после операции АКШ на работающем сердце таких высоких уровней концентрация сывороточной KIM-1 не достигала (диапазон измерений 5,5 — 3690 пг/мл). Чаще в литературе можно встретить сведения о содержании KIM-1 в моче в разные сроки раннего послеоперационного периода после кардиохирургических вмешательств [15].

Есть единичные исследования о возможности использования плазменного KIM-1 в качестве маркера канальцевой дисфункции почек у больных с хронической и острой сердечной недостаточностью и связях с неблагоприятными клиническими исходами. Показано, что плазменный KIM-1 связан с клубочковой функцией, но не ассоциирован с мочевыми маркерами канальцевого повреждения. Ни KIM-1 в моче, ни NGAL в моче не имели связи с СКФ или плазменным KIM-1 [51, 132]. В нашей работе мы также не выявили значимых корреляционных связей между KIM-1 в сыворотке крови и в моче через год после операции АКШ на работающем сердце.

АКШ зарекомендовало себя в качестве эффективного метода лечения ИБС. Методика операции на работающем сердце без ИК считается предпочтительной ввиду меньшего риска развития ОПП, системного воспалительного ответа и прочих неблагоприятных последствий ИК [117, 65, 73]. Продолжается поиск ранних предикторов развития ОПП после кардиохирургических вмешательств и оценка их информативности в сравнении с классическим маркером почечной функции — сывороточным креатинином (сКр) [26, 100, 172]. На основании значений сКр одним из расчетных способов оценивается СКФ. В качестве альтернативы сКр и СКФ изучаются биомаркеры: цистатин С, интерлейкин-18, молекула почечного повреждения 1 типа (KIM-1) и др. [100, 158]. При этом необходимо отметить, что в большинстве исследований период наблюдения ограничен 48–72 часами послеоперационного периода [100], то есть в качестве временной точки избрана точка диагностики ОПП. Сведения о динамике функции почек в периоде длительного наблюдения (месяцы–годы) у пациентов, перенесших АКШ без ИК, практически не встречаются, несмотря на то, что наличие ХБП ассоциировано с повышенным сердечно-сосудистым риском и достоверно уменьшает продолжительность жизни.

KIM-1 — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, локализованный преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток — признан одним из самых чувствительных маркеров ОПП [100]. KIM-1 начинает выводиться с мочой в ответ на повреждение канальцев почек. Исследуется концентрация KIM-1 в моче [15] и сыворотке крови [99]. Ее высокие уровни предполагают неблагоприятный исход ОПП [188]. Кроме того, описана способность KIM-1 воздействовать на клетки эпителия, сохранившие жизнеспособность, и превращать их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки, что отражает участие этого белка в процессах апоптоза и более быстром восстановлении функции почек [103].

Таким образом, KIM-1 является не только диагностическим маркером, но и повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани.

Плазменный KIM-1 кодируется геном HAVCR 1. Самые высокие уровни этого гена обнаружены в яичках и почках. Циркулирующий плазменный KIM-1 может синтезироваться в других органах, и, возможно, конкретно не связанных с почечным (канальцевым) повреждением. Исследование у пациентов с почечным поражением уже показало, что плазменный KIM-1 обнаруживается у здоровых добровольцев при отсутствии почечного (канальцевого) повреждения [51]. Из-за патологических изменений, которые связаны с сердечной недостаточностью, можно предположить, что KIM-1 синтезируется легкими и сердцем. Кроме того, перегруженность печени и портальных сосудов или нарушение перфузии может также вызывать патологические изменения в печени, селезенке и кишечнике [177]. Также возможны сложности, связанные с фильтрацией почками плазменного KIM-1 из-за размера молекулы (104 кДа). Низкомолекулярные белки (<40 кДа) свободно фильтруются в клубочках, тогда как более крупные белки (>100 кДа) практически полностью превышают фильтрационный барьер [93]. Согласно проведенным исследованиям, уровень плазменного KIM-1 может быть связан с тяжестью сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний, что отражено в ассоциации более высоких уровней плазменного KIM-1 с более высоким уровнем NT-proBNP и BNP. Показана тесная ассоциация плазменного KIM-1 с характеристиками метаболического синдрома при острой сердечной недостаточности, что выражается в более высоких уровнях плазменного KIM-1 при более высоких значениях индекса массы тела, сахарном диабете, дислипидемии и гипертонии [132, 113]. В нашем исследовании на 7-е сутки после операции также выявлена

тесная положительная корреляционная связь между уровнями сывороточного KIM-1 и NT-proBNP.

C.G. Jungbauer и соавт. (2011) обследовав группу пациентов с ХСН, определили, что KIM-1 был значительно повышен в группе пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами [101]. KIM-1 значительно вырос со снижением функции левого желудочка. KIM-1 был также предиктором смертности от всех причин и повторной госпитализации по сердечной недостаточности. C.G. Jungbauer и соавт. (2011) предположили, что канальцевые поражения почек при ХСН могут присутствовать и у пациентов с нормальной функцией почек [101]. Следовательно, KIM-1 является потенциальными маркером кардиоренального синдрома с дополнительной прогностической ценностью [101]. Мы также выявили отрицательную корреляционную связь между значением теста 6-минутной ходьбы и концентрацией KIM-1 в сыворотке крови через 48 часов после операции.

Данные о динамике уровней KIM-1 и их прогностической ценности при длительном мониторинге функции почек после конкретной методики АКШ без ИК крайне немногочисленны. Нами исследовано сывороточное содержание KIM-1 и показано достоверное повышение его уровня через 48 часов после операции АКШ без ИК.

В доступной литературе есть работа [129], авторы которой предлагают использовать ранние послеоперационные уровни KIM-1 и печеночного белка, связанного с жирными кислотами (liver fatty acid-binding protein, L-FABP) для прогнозирования ОПП после кардиохирургических вмешательств. Предлагаемая модель построена на основании уровней 2 биомаркеров (KIM-1 и L-FABP), измеренных в пределах 6–12 часов после операции, площадь под ROC-кривой модели 0,78.

Нами предпринята попытка использовать ранние послеоперационные уровни KIM-1 в качестве биомаркеров для прогнозирования исходов в виде снижения СКФ через 3 месяца наблюдения после АКШ без ИК. Оказалось, что пациенты, у которых наблюдалось снижение СКФ через 3 месяца после операции на работающем сердце, имели более высокое отношение $KIM-1_{48 \text{ ч.}} / KIM-1_{7 \text{ дней}}$. Площадь под ROC-кривой модели 0,82, $p = 0,006$. Прогнозирование снижения СКФ позволяет в раннем послеоперационном периоде выделить группу риска для целенаправленного наблюдения за угрожаемыми пациентами после АКШ без ИК, проводить регулярную оценку почечной функции доступными на амбулаторном этапе методами (СКр и рСКФ) и нефропротективную терапию.

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

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

В ряде опубликованных исследований была показана взаимосвязь между нарастанием уровней воспалительных биомаркеров и прогрессированием ХБП. Так, при 7-летнем наблюдении за пожилыми пациентами, включенными в «Cardiovascular Health Study», было выявлено, что прогрессирование снижения СКФ сопровождается увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 [80]. В другом исследовании, включавшем 687 больных с ХБП, также была установлена независимая от других факторов связь более высоких уровней СРБ и фактора некроза опухоли-альфа с более высокой скоростью прогрессирования ухудшения функции почек [183]. Аналогичная связь повышения СРБ и прогрессирования ХБП была продемонстрирована еще в одном исследовании, объединившем 7317 пациентов [174]. Опубликована работа, где выявлена линейная зависимость между цистатином С и воспалительными маркерами — С-реактивным белком и фибриногеном [171]. Однако при анализе замороженных образцов крови 804 пациентов, включенных в исследование «Modification of Diet in Renal Disease», M. Sarnak и соавт. (2006) [162] не нашли взаимосвязи между уровнем СРБ и прогрессированием ХБП, но стоит отметить, что только у пациентов без диабета.

Таким образом, в большинстве исследований продемонстрирована взаимосвязь хронического системного воспаления и прогрессирования ХБП.

Наше исследование еще раз подтверждает мнение, что одним из преимуществ техники «Off-pump» является снижение риска развития ОПП. Так, по данным Б.Г. Искендерова и О.Н. Сисиной [5] после АКШ с ИК в раннем послеоперационном периоде ОПП развивалось у 59,4% пациентов с ХБП и у 25,1% больных без признаков ХБП. В нашем исследовании в раннем послеоперационном периоде после АКШ без ИК частота ОПП составила 12,8%, из них 2-я стадия наблюдалась только у 2,8% больных, потребности в диализе не было.

Таким образом, в работе проведен анализ динамики почечной функции в раннем послеоперационном периоде, через 3 месяца и 1 год после АКШ без ИК и представлена возможность использования биомаркеров (KIM-1 и vчСРБ) в качестве предикторов ее ухудшения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследован 141 пациент после АКШ без ИК. Оценена частота острого повреждения почек (ОПП) и предикторы его развития. Показано, что исходно повышенная скорость клубочковой фильтрации, женский пол и протеинурия ассоциированы с развитием ОПП у этой категории пациентов. У 30 из них дополнительно оценена методом ИФА динамика KIM-1 и vчСРБ в сыворотке крови до операции и в раннем послеоперационном периоде, а также отдаленные исходы функции почек.

Получены данные, свидетельствующие о том, что оба биомаркера могут быть использованы для определения долгосрочного прогноза.

Показано, что значимого изменения функции почек по результатам исследования рСКФ, сывороточных креатинина и цистатина С через год после операции не произошло, что говорит безопасности этого метода реваскуляризации миокарда.

Выявлены новые взаимосвязи биомаркеров воспаления, почечного повреждения и сердечной недостаточности между собой и с традиционными факторами риска, важные для объяснения патогенеза кардиоренального синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Частота острого повреждения почек у пациентов после аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения составила 12,7%, (9,9% в 1-й стадии и 2,8% — в 2-й), потребности в диализе не было. Предикторы его развития — исходно повышенная скорость клубочковой фильтрации и женский пол. В раннем послеоперационном периоде частота протеинурии увеличивается и ассоциирована с острым повреждением почек.
2. Имеется благоприятная динамика восстановления функции почек в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце у пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации и сократительной способности миокарда у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, что отражает наличие у них гибернирующего (жизнеспособного) миокарда.
3. Отношение сывороточных концентраций молекулы почечного повреждения-1, определенных через 48 часов и 7 дней после операции, может быть использовано в качестве предиктора снижения скорости клубочковой фильтрации отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения.
4. Значимого изменения функции почек по результатам исследования, скорости клубочковой фильтрации, сывороточных креатинина и цистатина С через год после операции не произошло, что говорит о безопасности этого метода реваскуляризации миокарда для пациентов с почечной дисфункцией.
5. Оценку долгосрочного прогноза функции почек позволяет дать биомаркер воспаления С-реактивный протеин: дооперационный уровень ≥ 3 мг/л является прогностическим значением для снижения скорости клубочковой фильтрации через год после аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления риска снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 3 месяца после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце (АКШ без ИК) целесообразно определять отношение сывороточных концентраций молекулы почечного повреждения 1 типа через 48 часов и 7 дней после операции ($KIM-1_{48\text{ ч.}} / KIM-1_{7\text{ дней}}$) и при его значении более 1,5 делать заключение о вероятности снижения СКФ.

Способ позволяет выделить группу пациентов с вероятностью снижения СКФ в отдаленном периоде (персистировании ОПП) после АКШ без ИК и проводить за ними амбулаторное наблюдение, включая регулярный мониторинг показателей сывороточного креатинина и СКФ и своевременное направление к нефрологу.

2. При выписке пациента из кардиохирургического отделения для последующего амбулаторного мониторинга целесообразно указывать риск персистирования ОПП.
3. Для прогнозирования отдаленных исходов функции почек после операции рекомендовано использовать величину вчСРБ. Уровень вчСРБ до операции ≥ 3 мг/л дает основание предполагать снижение СКФ после операции в течение года наблюдения и отнести этого пациента в группу риска прогрессирования кардиоренального синдрома.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Поиск биомаркеров и клинических предикторов снижения клубочковой функции почек у пациентов после операции АКШ остается перспективным направлением. Обсуждается возможность использования комплекса биомаркеров для более точного прогноза развития ОПП. Представляет интерес исследование динамики не только систолической, но и диастолической функции сердца в отдаленном периоде после АКШ у пациентов с предикторами ухудшения почечной функции, поскольку в настоящее время в литературе активно обсуждается однотипность и системность механизмов повреждения миокарда и формирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и повреждения почек с исходом в ХБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИМТ	– индекс массы тела
КРС	– кардиоренальный синдром
ЛЖ	– левый желудочек
МС	– метаболический синдром
ОКС	– острый коронарный синдром
ОПП	– острое повреждение почек
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
СД	– сахарный диабет
сКр	– сывороточный креатинин
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФВ	– фракция выброса
ЭхоКГ	– эхокардиография
CKD-EPI	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
KIM-1	– молекула почечного повреждения
NT-proBNP	– предшественник мозгового натрий-уретического пептида
MDRD	– Modification of Diet in Renal Disease (Модификация диеты при нефропатиях)
ROC	– кривая операционной характеристики
RIFLE	– Risk, Injury, Failure, Loss and End stage

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Яковлева А.С. (Мосеева А.С.) Краткосрочные кардиоренальные эффекты операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / А.С. Яковлева, О.А. Миролюбова, М.А. Алексеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. — 2013. — № 12 (март). — С. 15.
2. Алексеева М.А. Предикторы острого почечного повреждения после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. — 2013. — № 12 (март). — С. 191.
3. Iakovleva A.S. Early cardiorenal effects of Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) in patients with and without metabolic syndrome: associations with cardiac remodelling / A.S. Iakovleva, O.A. Mirolyubova // European Journal of Heart Failure Supplements. — 2013. — S1820.
4. NT-proBNP сохраняет за собой позиции предиктора динамики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и почечной функции после операции АКШ на работающем сердце / А.С. Яковлева, М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.Б. Антонов, Ю.Ю. Моногарова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2013 г. (25–27 сентября 2013 г., г. Санкт-Петербург). — 2013. — С. 605.
5. Динамика функции почек и сократительной способности миокарда после операции АКШ на работающем сердце у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.Б. Антонов, Ю.Ю. Моногарова // В кн.: «Кардиология: от науки к практике» Материалы Конгресса, 2013. — С. 45.
6. Миролюбова О.А. Роль матриксной металлопротеиназы-3 как предиктора отсроченного снижения скорости клубочковой фильтрации на работающем сердце / О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2013 г. (25–27 сентября 2013 г., г. Санкт-Петербург). — 2013. — С. 377–8.
7. Яковлева А.С. Динамика сердечной недостаточности и почечной функции в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце: предикторные возможности сывороточных бимаркеров / А.С. Яковлева, О.А. Миролюбова, Ж.В. Суханова // Сердечная недостаточность. — 2013. Т. 14, № 5 (79). — С. 265–72*.
8. Миролюбова О.А., Яковлева А.С. Способ прогнозирования снижения скорости клубочковой фильтрации в отдаленном периоде после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. — Удостоверение на рационализаторское предложение № 2/13 СГМУ от 19.05.2013 г.
9. Миролюбова О.А. Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце: прогнозирование исходов / О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева, А.Н. Шонбин // Нефрология и диализ. — 2014. — № 3 — С. 350–358*.
10. Динамика функции почек в течение года после АКШ на работающем сердце у пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации / М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева, Е.В. Плотнокова // Материалы 2-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». — 4-6 июня 2014. — С. 15–6.
11. Яковлева А.С. Предикторы, ассоциированные с содержанием цистатина С у пациентов после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / А.С. Яковлева, М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова // Врач-аспирант. — 2014. — № 4.1(65) — С. 139–145*.
12. Исходы острого повреждения почек после АКШ без искусственного кровообращения / О.А. Миролюбова, А.С. Мосеева, М.А. Алексеева, Е.В. Горбатова, А.Б. Антонов // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2015 г. — С. 446–447.
13. Миролюбова О.А. Способ прогнозирования риска снижения скорости клубочковой фильтрации после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева, М.А. Алексеева // Патент на изобретение RU 2553366 С2, 10.06.2015. Заявка № 2013147376/15 от 23.10.2013.
14. Гендерные различия в течении кардиоренального синдрома после АКШ на работающем сердце / М.А. Алексеева, О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева, А.Н. Шонбин // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН: «Сердечно-сосудистые заболевания». — 2014. — Том 15, № 3. Приложение. — С. 45.
15. Алексеева М.А. Течение кардиоренального синдрома у пациентов после АКШ без искусственного кровообращения / М.А. Алексеева, А.С. Мосеева, О.А. Миролюбова // Материалы 3-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». — 15–17 апреля 2015. — С. 5.

16. *Миролюбова О.А.* Роль определения молекулы почечного повреждения в сыворотке крови у пациентов после АКШ на работающем сердце / О.А. Миролюбова, М.А. Алексеева, А.С. Мосеева // *Материалы 5-го международного образовательного форума «Российские дни сердца».* — 30 марта –1 апреля 2017. — С. 204.
17. Влияние ожирения на динамику систолической функции сердца и клубочковой функции почек после операции АКШ без искусственного кровообращения / О.А. Миролюбова, А.Н. Шонбин, А.С. Мосеева // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. «Сердечно-сосудистые заболевания».* — 2017. — Т. 18, № 56. — С. 73.
18. Изменение клубочковой функции почек через 1 год и 5 после АКШ без искусственного кровообращения / Миролюбова О.А., Мосеева А.С., Попова И.В., Ибрагимли С.А. // *Материалы 6-го Международного образовательного форума В «Российские дни сердца».* — 2018. — С. 100.
19. *Миролюбова О.А.* Роль ожирения в динамике функционального состояния почек и процессах Fas-опосредованного апоптоза после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / О.А. Миролюбова, А.С. Мосеева, А.Н. Шонбин // *Креативная кардиология.* — 2018. — Т. 12, № 2. — С. 146–158*.
20. Частота и предикторы острого восстановления функции почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце / О.А. Миролюбова, М.А. Алексеева, А.С. Мосеева, А.Б. Антонов // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* — 2019. — С. 751.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 / В. В. Вельков // *Клинико-лабораторный консилиум.* — 2010. — № 5 (36). — С. 23–31.
2. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2 / В. В. Вельков // *Клинико-лабораторный консилиум.* — 2011. — № 1 (37). — С. 27–38.
3. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3 / В. В. Вельков // *Клинико-лабораторный консилиум.* — 2011. — № 2 (38). — С. 31–37.
4. Возможности использования цистатина С в кардиологии / Н. Е. Резниченко [и др.] // *Медицинский алфавит. Больница.* — 2009. — № 2. — С. 23–26.
5. *Искендеров Б.Г.* Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию / Б. Г. Искендеров, О. Н. Сисина // *Нефрология.* — 2013. — Т. 17, № 4. — С. 63–67.
6. *Искендеров Б.Г.* Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Монография. — Пенза, 2014. — 180 с.
7. Кардиохирургическая служба Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска. Итоги работы за 20-летний период / А.Н. Шонбин [и др.] // *Кардиоторакальная хирургия: к 100-летию со дня рождения академика Н.М. Амосова: сб. науч. тр.* — Архангельск, 2013. — С. 67–73.
8. *Каюков И.Г.* Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // *Нефрология.* — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 22–39.
9. Кобалава Ж. Д. Кардиоренальные синдромы / Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевалде // *Клиническая нефрология.* — 2011. — № 6. — С. 9–15.
10. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов [и др.] // *Нефрология.* — 2014. — Т. 18, № 2. — С. 8–24.
11. *Плотникова Е.В.* Факторы риска и отдаленные исходы острого повреждения почек у больных после протезирования клапанов сердца с ис-

- кусственным кровообращением / Е.В. Плотникова, О.А. Миролубова, А.Н. Шонбин // Нефрология и диализ. — 2011. — № 2. — С. 96–100.
12. Поражение почек при метаболическом синдроме и возможности медикаментозной коррекции маркеров нарушения функции почек / Т.Е. Морозова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2010. — № 3–4. — С. 117–121.
 13. Регистр больных, перенесших операцию коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (РИКОШЕТ) / А.В. Панов [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 6. — С. 568–577.
 14. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC) При участии: Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC // Российский кардиологический журнал — 2017. — Т. 1, № 141. — С. 7–81.
 15. Роль молекулы повреждения почек 1-го типа в оценке риска развития осложнений в стационаре после операции коронарного шунтирования / К.С. Шафранская [и др.] // Кардиология. — 2014. — Т. 54, № 9. — С. 4–10.
 16. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — Т. 23, № 3. — С. 4–27.
 17. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. — 2005. — Т.9, № 3. — С. 7–15.
 18. Смирнов А.В. Клиника и диагностика острого повреждения почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев // Острое повреждение почек. МИА, М., 2015. — С. 393–414.
 19. Шафранская К.С. Современная диагностика и клинко-прогностическое значение дисфункции почек у больных ишемической болезнью сердца / К.С. Шафранская, И.С. Быкова // Терапевтический архив. — 2014. — № 6. — С. 94–99.
 20. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery / C. V. Thakar [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 162–168.
 21. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study / M. Haase, R. Bellomo, G. Matalanis [et al.] // J. Thorac Cardiovasc Surg. — 2009. — Vol. — 138, № 6 — P. 1370–1376.
 22. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula / A. Grubb [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2005. — Vol. 65, № 2. — P. 153–162.
 23. A multicenter evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1203–1210.
 24. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction / M. S. Goligorsky [et al.] // Acta Physiol Scand. — 2000. — Vol. 168. — P. 33–40.
 25. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction / D. Atisha [et al.] // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 148, № 3. — P. 518–523.
 26. A single-centre study of acute cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences / Z. Eren [et al.] // Cardiorenal. Medicine. — 2012. — Vol. 2. — P. 168–176.
 27. Abrahamson M. Cystatins / M. Abrahamson, M. Alvarez-Fernandez, C. M. Nathanson // Biochem. Soc. Symp. — 2003. — Vol. 70. — P. 179–199.
 28. Accounting for body composition does not improve cystatin C estimation of GFR in diabetic subjects with CKD / V. Rigalleau [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49, № 4. — P. 560.
 29. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery / C. E. Hobson [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2444–2453.
 30. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification / A. Kuitunen [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 81. — P. 542.
 31. Acute renal failure after coronary surgery: A study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients / L. G. Andersson [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 41. — P. 237–241.
 32. Acute renal failure associated with cardiac operations. A casecontrol study / H. L. Corwin [et al.] // J. Thorac Cardiovasc. Surg. — 1989. — Vol. 98. — P. 1107–1112.
 33. Acute renal failure following cardiac operations / P. Jr. Gailiunas [et al.] // J. Thorac Cardiovasc. Surg. — 1980. — Vol. 79. — P. 241–243.
 34. Acute renal failure following cardiac surgery / M. Hilberman [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1979. — Vol. 77. — P. 880–888.
 35. Acute renal failure following cardiac surgery / P. J. Conlon [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 1158–1162.
 36. Acute renal failure following cardiac surgery: Incidence, outcomes and risk factors / G. J. Mangos [et al.] // Aust. N. Z. J. Med. — 1995. — Vol. 25. — P. 284–289.
 37. Acute renal failure following cardiac surgery: Pre- and perioperative clinical features / H. Schmitt [et al.] // Contrib. Nephrol. — 1991. — Vol. 93. — P. 98–104.

38. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture / M. E. Ostermann [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26. — P. 565–571.
39. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors / G. Zanardo [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1489–1495.
40. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. / R. Bellomo [et al.] // *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. R204–R212.
41. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure / A. Palazzuoli [et al.] // *Acute Card. Care.* — 2014. — Vol. 16. — P. 93–101.
42. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay / M. T. Croda-Todd [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40, № 13–14. — P. 1084–1087.
43. *Alehagen U.* Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care / U. Alehagen, U. Dahlstrom, T. L. Lindahl // *Eur. J. Heart Fail.* — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 354–360.
44. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino, R. Bellomo, D. Goldsmith [et al.] // *Crit Care Med.* — 2006. — Vol. — 34. — P. 1913–1917.
45. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race / C. V. Thakar [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 742–751.
46. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting / Q. P. Wang [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 46, Pt. 6. — P. 495–500.
47. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / R. C. Campbell [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — P. 186–193.
48. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality / C. M. Gibson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1535–1543.
49. *Berl T.* Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 8–18.
50. *Bhalla V.* B-type natriuretic peptide: the level and the drug: partners in the diagnosis and management of congestive heart failure / V. Bhalla, S. Willis, A. S. Maisel // *Congest Heart Fail.* — 2004. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 3–27.
51. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes / V. S. Sabbiseti [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2014. — Vol. 25. — P. 2177–2186.
52. *Bonventre J.V.* Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers / J.V. Bonventre // *Contrib. Nephrol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 213–219.
53. *Brown W.M.* Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution / W.M. Brown, K.M. Dziegielewska // *Protein Science.* — 1997. — Vol. 6. — P. 5–12.
54. *Burne-Taney M.J.* The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury / M.J. Burne-Taney, H. Rabb // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2003. — Vol. 12. — P. 85–90.
55. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: Oxygen delivery and hemodynamics / A. Parolari [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 1320–1327.
56. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 703–711.
57. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) / K. F. Adams [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 209–216.
58. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry / G. C. Fonarow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 768–777.
59. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study / A. Ahmed [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 393–398.
60. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men / I. Maeda [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 2462–2469.
61. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / P. A. McCullough [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51, № 4, Suppl. 2. — P. S38–S45.
62. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery / M. Che [et al.] // *Nephron Clin. Practice.* — 2010. — Vol. 115. — P. 66–72.
63. Complement and the damage in effects of cardiopulmonary bypass / J. K. Kirklin [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1983. — Vol. 86. — P. 845–857.

64. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency / V. Rao [et al.] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, Suppl. — P. II-38–43; discussion II-44–45.
65. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury — impact of the off-pump technique / P. Massoudy [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant*. — 2008. — Vol. 23, № 9. — P. 2853–2860.
66. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients < or >65 years of age with heart failure / H. M. Krumholz [et al.] // *Am. J. Cardiol*. — 2000. — Vol. 85. — P. 1110–1113.
67. Costs and outcomes of acute kidney injury following cardiac surgery / J. F. Dasta [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant*. — 2008. — Vol. 23. — P. 1970–1974.
68. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population / R. Sauriasari [et al.] // *Hypertens. Res*. — 2010. — Vol. 33. — P. 1129–1136.
69. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / M. L. Felicio [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. — 2009. — Vol. 24, № 3. — P. 305–311.
70. *Dharnidharka V.R.* Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis*. — 2002. — Vol. 40. — P. 221–226.
71. Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis / F. Filsoufi [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. — 2008. — Vol. 7. — P. 90–95.
72. Early Diagnosis in Acute Kidney Failure: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocain (NGAL), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Interleukine-18 (IL-18), Cystatin C / M. İ. Büget [et al.] // *Türk Yo€un Bakım Derneđi Dergisi*. — 2014. — Vol. 12. — P. 94–100. DOI: 10.4274/tybdd.29494
73. Effect of cardiopulmonary bypass on tissue injury markers and endothelial activation during coronary artery bypass graft surgery / S. Nair [et al.] // *J. Postgrad. Medicine*. — 2012. — Vol. 58, № 1. — P. 8–13.
74. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in non-diabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial / F. Waanders [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. — 2009. — Vol. 53. — P. 16–25.
75. Epidemiology of acute kidney injury / J. Cerda [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. — 2008. — Vol. 3. — P. 881–886.
76. *Eriksen B.O.* Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: Retrospective cross-validation of a clinical algorithm / B.O. Eriksen, K.R.S. Hoff, S. Solberg // *Nephrol. Dial Transplant*. — 2003. — Vol. 18. — P. 77–81.
77. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria / M. V. Lovrenčić [et al.] // *Ann. Internal Medicine*. — 2009. — Vol. 150, № 9. — P. 604–612.
78. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients / R. M. Abel [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. — 1976. — Vol. 71. — P. 323–333.
79. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass / A.L. Shroyer [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2017. — Vol. 377. — P. 623–632.
80. *Fried L.* Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals / L. Fried, C. Solomon, M. Shlipak // *J. Amer. Soc. Nephrol*. — 2004. — Vol. 15, № 12. — P. 3184–3191.
81. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension / R. Okada [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant*. — 2012. — Vol. 27, № 5. — P. 1821–1825.
82. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns [et al.] // *Eur. Heart J*. — 2010. — Vol. 31, № 20. — P. 2501–2555.
83. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival / B. G. Loeff [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 2005. — Vol. 16. — P. 195–200.
84. Impact of Acute Kidney Injury on Clinical Outcomes after ST Elevation Acute Myocardial Infarction / M. J. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J*. — 2011. — Vol. 52, № 4. — P. 603–609.
85. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function / U. M. Fischer [et al.] // *Perfusion*. — 2002. — Vol. 17. — P. 401–406.
86. Impact of the history of congestive heart failure on the utility of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study / A. Strunk [et al.] // *Am. J. Med*. — 2006. — Vol. 119, № 1. — P. 69.
87. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population / T. Melsom [et al.] // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 7. — P. 1546–1551.
88. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D. E. Forman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2004. — Vol. 43. — P. 61–67.
89. Increase in creatinine and cardiovascular risk patients with systolic dysfunction after myocardial infarction / P. Jose [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 2006. — Vol. 17. — P. 2886–2891.

90. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery / G. M. Chertow [et al.] // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104. — P. 343—348.
91. In hospital land 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 150. — P. 330–307.
92. Is off-pump revascularization better for patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency? / R. B. Beauford [et al.] // *Heart Surg. Forum.* — 2004. — Vol. 7. — P. E141–146.
93. *Jefferson J.A.* Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint / J.A. Jefferson, S.J. Shankland, R.H. Pichler // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 22–36.
94. *Jin Y.* Glomerular hyperfiltration in non-proteinuric and non-hypertensive Japanese type 2 diabetic patients / Y. Jin [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2006. — Vol. 71, № 33. — P. 264–271.
95. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney International supplements.* — 2012. — Vol. 2, issue 1. — P. 1–136.
96. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // *Kidney International Supplements.* — 2013. — Vol. 3, Issue 1.— P. 1—150. doi:10.1038/kisup.2012.48. <http://www.kidney-international.org>
97. *Kellum J.A.* Acute kidney injury / J.A. Kellum // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. S141–S145.
98. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnak [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2154–2169.
99. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W. K. Han [et al.] // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 237–244.
100. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury / W. Huo [et al.] // *Transplant. Rev.* — 2010. — Vol. 24. — P. 143—146.
101. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome / C. G. Jungbauer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — Vol. 13, № 10. — P. 1104–1110.
102. Kidney injury molecule-1 in renal disease / F. Waanders [et al.] // *J. Pathol.* — 2010. — Vol. 220. — P. 7–16.
103. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells / T. Ichimura [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118, № 5. — P. 1657–1668.
104. *Kirklin J.W.* Cardiac Surgery / J.W. Kirklin, B.G. Barratt-Boyes. — 2nd ed. — New York: Churchill Livingstone, 1993. — 80 p.
105. *Kohan D.E.* Endothelins in the kidney: Physiology and pathophysiology / D.E. Kohan // *Am. J. Kidney Dis.* — 1993. — Vol. 22. — P. 493–510.
106. *Laterza O.F.* Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? / O.F. Laterza, C.P. Price, M.G. Scott // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48. — P. 699–707.
107. *Lazar H.L.* The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / H.L. Lazar // *Vascul. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 119–123.
108. *Lofberg H.* Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system / H. Lofberg, A. Grubb // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1979. — Vol. 39. — P. 619–626.
109. Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass / H. Luckraz [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2005. — Vol. 27. — P. 906–909.
110. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction / C. R. Parikh [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 987–995.
111. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis / S. G. Coca [et al.] // *Am. J. Kidney Disc.* — 2009. — Vol. 53. — P. 961–973.
112. Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation / J. Musial [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* — 1985. — Vol. 105. — P. 514–526.
113. *Maaten J.M.* Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation / J.M. ter Maaten [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* — 2016. — Vol. 18. — P. 588–598.
114. Marked association between obesity, glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population / G. Wuerzner [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2010. — Vol. 56. — P. 303.
115. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study / A. Lassnigg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15, № 6. — P. 1597–1605.
116. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment / G. M. Chertow [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1120–1126.

117. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies / S. U. Nigwekar [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 413–423.
118. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and post-operative renal dysfunction / M. G. Gamboso [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 91. — P. 1080–1084.
119. *Okusa M.D.* The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure / M.D. Okusa // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90. — P. 133–138.
120. *Ostermann M.* Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE / M. Ostermann, R. W. Chang // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 1837–1843.
121. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R. S. Bhatia [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 260–269.
122. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting / M. Leacche [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 353–356.
123. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure / R. Baliga [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — Vol. 29. — P. 465–477.
124. *Paparella D.* Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update / D. Paparella, T. M. Yau, E. Young // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 21. — P. 232–244.
125. *Parikh C.R.* New biomarkers of acute kidney injury / C.R. Parikh, P. Devarajan // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 4, Suppl. — P. 159–165.
126. Partial aminoacids equence of two forms of human post-gammaglobulin / C. Tonelle [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1979. — Vol. 86, № 3. — P. 613–619.
127. *Pepper J.R.* Blood cardioplegia increases plasma iron overload and trial levels during cardiopulmonary bypass / J.R. Pepper, S. Mumby, J.M.C. Gutteridge // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60. — P. 1735–1740.
128. *Pepper J.R.* Sequential oxidative damage and changes in iron-binding and iron-oxidizing plasma antioxidants during cardiopulmonary bypass surgery / J.R. Pepper, S. Mumby, J.M.C. Gutteridge // *Free Radic. Res.* — 1994. — Vol. 21. — P. 377–385.
129. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery / C.R. Parikh [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8, № 7. — P. 1079–1088. doi: 10.2215/CJN.10971012.
130. Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery / J.R. Brown [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 1409–1413.
131. Plasma Cystatin C and Acute Kidney Injury after Cardiopulmonary Bypass / R. Wald [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5, № 8. — P. 1373–1379.
132. Plasma kidney injury molecule-1 in heart failure: renal mechanisms and clinical outcome / J. E. Emmens [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2016. — Vol. 18, № 6. — P. 641–649.
133. Postoperative acute kidney injury is an important determinant of long-term survival of surgical patients / S.Yavas [et al.] // *Blood Purif.* — 2007. — Vol. 25. — P. 183.
134. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Adult Cardiac Surgery / C. R. Parikh [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1748–1757. doi: 10.1681/ASN.2010121302.
135. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: Validation and re-definition of a risk stratification algorithm / C. V. Thakar [et al.] // *Hemodial. Int.* — 2003. — № 7. — P. 143–147.
136. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures / K. R. Tuttle [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 76–83.
137. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibition can causes every postCPB vasodilation—current UK opinion / M. P. Devbhandari [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2004. — Vol. 12. — P. 346–349.
138. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting / T. M. Huang [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 156–163.
139. Preoperative renal risk stratification / G. M. Chertow [et al.] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 878–884.
140. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) / M. R. Cowie [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1216–1222.
141. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / K. Dimopoulos [et al.] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2320–2328.
142. *Price R.G.* The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity / R.G. Price // *Clin. Nephrol.* — 1992. — Vo. 38, Suppl. 1. — P. 14–19.
143. Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery / L. Frost [et al.] // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — Vol. 25. — P. 161–166.
144. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes / P. J. Best [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 974–980.

145. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP / J. Lassus [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 15. — P. 1841–1847.
146. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome / R. Latchamsetty [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 7. — P. 939–942.
147. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit // M. Nejat [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2010. — Vol. 25, № 10. — P. 3283–3289.
148. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. Maisel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, № 3. — P. 161–167.
149. *Rawlings N.D.* Evolution of proteins of the cystatin superfamily / N.D. Rawlings, A.J. Barrett // *J. Mol. Evol.* — 1990. — Vol. 30. — P. 60–71.
150. Recommendations for cardiac chamber quantification by Echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2015. — Vol. 28, № 1. — P. 1–52.
151. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization / C.M. Mangano [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 194–203.
152. Renal dysfunction alter myocardial revascularization / P.E. Antunes [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2004. — Vol. 25. — P. 597–604.
153. Renal failure after open heart surgery / J.G. Bhat [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 84. — P. 677–682.
154. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H.L. Hillege [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 671–678.
155. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery / G.J. Arnaoutakis [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 134. — P. 1554–1561.
156. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients / F. Roques [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 15, № 6. — P. 816–822.
157. Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits / C. Caramelo [et al.] // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79. — P. 1031–1038.
158. Role of new biomarkers: functional and structural damage / E. Tsigou [et al.] // *Crit. Care Res. Pract.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 361078.
159. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure / S. Linzbach [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103, № 8. — P. 1128–1133.
160. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass / S. Slogoff [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1990. — Vol. 50. — P. 911–918.
161. *Ronco C.* *Cardiorenal Syndromes in Critical Care* / C. Ronco, R. Bellomo, P.A. McCullough. — Basel: Karger, 2010. — 366 p. — (Contrib Nephrol.; 2010; Vol. 165).
162. *Sarnak M.* Morbidity of inflammation in CKD / M. Sarnak // Program and abstracts of the American Society of Nephrology Renal Week, Nov. 13–19, 2006. — San Diego, California, 2006.
163. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients / P. Villa [et al.] // *Crit. Care.* — 2005. — Vol. 9, № 2. — P. R139–R143.
164. Serum Cystatin C Level Is a Marker of End-Organ Damage in Patients with Essential Hypertension / S. Watanabe [et al.] // *Hypertens. Res.* — 2003. — Vol. 26. — P. 895–899.
165. Serum cystatin C measured by automated immuno assay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine for glomerular filtration rate / D. J. Newman [et al.] // *Kidney Int.* — 1995. — Vol. 47. — P. 312–318.
166. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration / V. Bailly [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 39739–39748.
167. *Sheridan A.M.* Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure / A.M. Sheridan, J.V. Bonventre // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2000. — Vol. 9. — P. 427–434.
168. *Shlipak M.G.* Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition / M.G. Shlipak // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 188–189.
169. *Sidebotham D.* Novel biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a skeptical assessment of their role / D. Sidebotham // *J. Extra Corpor. Technol.* — 2012. — Vol. 44, № 4. — P. 235–240.
170. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A. Grubb [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 1420–1431.
171. *Singh D.* Association of Cystatin C and Estimated GFR with Inflammatory Biomarkers: the Heart and Soul Study / D. Singh, M. Whooley, M. Shlipak // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 1087–1092.

172. *Sprenkle P.* Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? / P. Sprenkle, P. Russo // Arch. Esp. Urol. — 2013. — Vol. 66, № 1. — P. 99–114.
173. Structural basis for the biological specificity of cystatin C / A. Hall [et al.] // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 5115–5121.
174. *Stuveling E.* C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population / E. Stuveling, H. Hillege, S. Bakker // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63, № 2. — P. 654–661.
175. *Sudarsky D.* Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology / D. Sudarsky, E. Nikolsky // Int J Nephrol Renovasc Disc. — 2011. — Vol. 4. — P. 85–99.
176. The effect of intravenous quinaprilat on plasma cytokines and hemodynamic variables during cardiac surgery / M.M. Kwapisz [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2004. — Vol. 18. — P. 53–58.
177. The heart / V. Kumar [et al.] // Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. — 8th ed. — S.l., 2010. — P. 533–537.
178. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor / D. Feigelstock [et al.] // J. Virol. — 1998. — Vol. 72. — P. 6621–6628.
179. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions / P. J. Best [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 1113–1119.
180. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction / D. L. Dries [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 681.
181. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / S. S. Gottlieb [et al.] // J. Card. Fail. — 2002. — Vol. 8. — P. 136–141.
182. *Tomaszewski M.* Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F.J. Charchar, C. Maric // Kidney International. — 2007. — Vol. 71. — P. 816–821.
183. *Tonelli M.* Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer // Kidney Int. — 2005. — Vol. 68. — P. 237–245.
184. *Turk V.* Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance / V. Turk, V. Stoka, D. Turk // Front Biosci. — 2008. — Vol. 13. — P. 5406–5420.
185. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M. R. Costanzo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49, № 6. — P. 675–683.
186. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery / W. K. Han [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 4, № 5. — P. 873–882.
187. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 904–912.
188. *Waikar S.S.* Diagnosis, epidemiology, and outcomes of acute renal failure / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3, № 3. — P. 844–861.
189. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure / G. L. Smith [et al.] // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 13–25.
190. *Wright G.* Hemolysis during cardiopulmonary bypass: Update / G. Wright // Perfusion. — 2001. — Vol. 16. — P. 345–351.
191. *Yeboah E.D.* Acute renal failure and open heart surgery / E.D. Yeboah, A. Petrie, J.L. Peard // BMJ. — 1972. — Vol. 1. — P. 415–418.
192. *Yehia M.* Acute renal failure in patients with preexisting renal dysfunction following coronary artery bypass grafting / M. Yehia, J. F. Collins, J. Beca // Nephrology. — 2005. — Vol. 10. — P. 541–543.
193. *Zoccali C.* Obesity and the epidemiology and prevention of kidney disease: waist circumference versus body mass index / C. Zoccali, S. M. Seck, F. Mallamaci // Am. J. Kidney Dis. — 2011. — Vol. 58, № 2. — P. 157–159.

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ

«Кардиоренальный синдром при хирургическом лечении ИБС»

группы авторов

(О. А. Миролюбова, А. С. Мосеева, М. А. Алексеева)

Основой для написания настоящей монографии явилась научно-исследовательская работа авторов, посвященная кардиоренальному синдрому после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце.

АКШ представляет собой современный хирургический метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), одним из возможных осложнений которого является развитие кардиоренального синдрома. АКШ без искусственного кровообращения (ИК) имеет ряд преимуществ (менее выраженный системный воспалительный ответ, более низкая частота развития острого почечного повреждения (ОПП)). Однако пациенты, у которых развилось ОПП после АКШ без ИК, в дальнейшем имеют больший риск развития хронической болезни почек и преждевременной смерти. Продолжается поиск ранних предикторов ОПП после кардиохирургических вмешательств и оценка их информативности в сравнении с классическим маркером почечной функции — сывороточным креатинином. В частности, изучаются возможности использования таких биомаркеров, как KIM-1, цистатин С и NT-pro-BNP. Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучаемой темы.

Монография построена традиционно, изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объекта и методов исследования, главы собственного материала, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 20 таблицами.

Авторы исследования поставили перед собой цель — оценить частоту развития и течение кардиоренального синдрома у пациентов после АКШ на

работающем сердце с целью прогнозирования изменения функции почек через 3 месяца и 1 год после выполнения оперативного вмешательства.

Исследование обладает новизной и практической значимостью. Впервые определена динамика биомаркера KIM-1 в раннем и отдаленном периодах после АКШ без Ж и на этой основе разработан способ прогнозирования риска снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через три месяца после операции. Показано, что у части пациентов с исходно сниженной СКФ в раннем послеоперационном периоде после АКШ без ИК улучшается функция почек и систолическая функция левого желудочка. Впервые показано, что у пациентов с признаками ОПП через три месяца после АКШ без ИК СКФ снизилась и была менее 90 мл/мин/1,73 м², однако через год после операции произошло восстановление функции почек на фоне персистирования повышенных концентраций KIM-1 в сыворотке и в моче. В ходе исследования выявлены новые взаимосвязи биомаркеров воспаления, почечного повреждения и сердечной недостаточности между собой и с традиционными факторами риска.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложен способ прогнозирования снижения СКФ в отдаленном периоде АКШ без ИК, что позволяет проводить амбулаторное наблюдение за пациентами с риском развития дисфункции почек. Разработан прогностический тест на основе исходного уровня С-реактивного белка, при его значении более 3 мг/мл имеется высокая вероятность снижения СКФ в отдаленном периоде после АКШ без ИК. Доказано, что методика АКШ без ИК благоприятна для функции почек и сократительной способности сердца.

Первая глава монографии представляет собой литературный обзор, основанный на анализе 193 источников информации, и освещает проблему кардиоренального синдрома после хирургического лечения ИБС. Особое внимание уделяется новым биомаркерам почечного повреждения, которые позволили бы прогнозировать снижение СКФ после оперативного лечения. Новые биомаркеры (KIM-1, NGAL, NT-pro-BNP, цистатин С) могут представлять достойную альтернативу традиционному креатинину. Данная глава монографии читается с интересом. Необходимо отметить, что источники литературы преимущественно имеют глубину пять и менее лет.

Вторая глава посвящена описанию организации исследования, характеристике больных. Представлен дизайн исследования, критерии диагностики кардиоренального синдрома, критерии включения в исследование и исключения, методы исследования, включая определение уровней KIM-1, цистатина С и NT-proBNP методом ИФА. Подробно и грамотно описаны методы математического анализа. Проведен анализ достаточной по объему выборки пациентов, который позволил получить достоверные результаты. Математическая обработка результатов достаточно корректна.

Глава собственных исследований содержит новые факты, касающиеся уровней маркеров почечного повреждения в раннем и отдаленном периодах после АКШ без ИК. Представлены возможности прогнозирования снижения функции почек в отделенном периоде после операции. Функция почек в изучаемой группе пациентов оценивалась также и традиционным способом. Исследованы маркеры воспаления, гендерные различия и взаимосвязи почечной функции с компонентами метаболического синдрома. Результаты исследования представляют несомненный научный и практический интерес. Следует положительно оценить главу обсуждения результатов исследования. Выводы вытекают из поставленных задач.

В конце монографии представлены выводы из проведенного исследования, а также практические рекомендации по использованию результатов работы и перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты проведенного исследования были неоднократно доложены на конференциях регионального и всероссийского уровня, а также явились основой 20 публикаций (из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК).

Авторами получены удостоверение на рационализаторское предложение и патент на изобретение.

Монография может представлять интерес для студентов старших курсов, профессорско-преподавательского состава медицинских вузов и факультетов, а также практикующих врачей (терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, нефрологов, кардиохирургов).

В целом монография оценивается положительно. Замечаний принципиального характера нет.

Заключение

Выполненный большой объем исследования, корректная статистическая обработка полученного материала и его подробное описание позволяют заключить, что монография «Кардиоренальный синдром при хирургическом лечении ИБС» группы авторов (Миролюбовой О. А., Мосеевой А. С., Алексеевой М. А.) является законченной научной работой и может быть рекомендована к изданию.

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ

«Кардиоренальный синдром при хирургическом лечении ИБС» группы авторов

(О. А. Миролюбова, А. С. Мосеева, М. А. Алексеева)

Настоящая монография посвящена актуальной и перспективной теме — изучению функции почек после кардиохирургических вмешательств. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) — эффективный и широко используемый хирургический метод лечения ишемической болезни сердца. Методика операции на работающем сердце (АКШ без ИК) имеет ряд преимуществ перед АКШ с искусственным кровообращением. Одним из преимуществ является более низкий риск развития острого почечного повреждения (ОПП). Однако имеются сведения, что пациенты, перенесшие АКШ без ИК, осложненное ОПП, имеют более высокий риск развития хронической болезни почек и преждевременной смерти в отдаленном периоде. Классический маркер почечной функции — сывороточный креатинин (скр) — не позволяет заниматься ранним прогнозированием снижения почечной функции после кардиохирургических вмешательств. Поэтому в настоящее время изучаются потенциальные новые маркеры почечного повреждения (KIM-1, NGAL, NT-proBNP, цистатин С), которые могли бы стать альтернативой скр или усилить его прогностическую роль. В частности, KIM-1 — поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, локализованный преимущественно в апикальной мембране проксимальных эпителиальных клеток, признан одним из самых чувствительных маркеров ОПП. Цистатин С был впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью: чем она тяжелее, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови.

Исследование обладает научной новизной и практической значимостью. Авторами проведена оценка функции почек в раннем и отдаленном периодах после АКШ без ИК. В фокусе находятся новые биомаркеры (KIM-1, цистатин С, NT-proBNP) и их возможное прогностическое значение для оценки снижения

функции почек после операции. Впервые определена динамика биомаркера KIM-1 после АКШ без ИК и на этой основе разработан способ прогнозирования риска снижения почечной функции через 3 месяца после операции.

Авторами убедительно доказано, что отсутствие значимого изменения функции почек, сКр и цистатина С через год после операции свидетельствует о безопасности метода реваскуляризации миокарда для пациентов с почечной дисфункцией, а также показано благоприятное влияние операции на функцию миокарда.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложен способ прогнозирования снижения функции почек в отдаленном периоде АКШ без ИК, что позволяет проводить амбулаторное наблюдение за пациентами с риском развития дисфункции почек. Кроме того, разработан прогностический тест на основе исходного уровня С-реактивного белка, позволяющий выявить высокую вероятность снижения функции почек в отдаленном периоде после АКШ без Ж. Предложен ряд практических рекомендаций, отражающих прогноз отдаленных исходов функции почек после операции у пациентов.

Важно отметить, что результаты исследования были доложены на конференциях регионального и всероссийского уровня. Имеются 20 публикаций (из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК) и рационализаторское предложение (О.А. Миролюбова, А.С. Яковлева: «Способ прогнозирования снижения скорости клубочковой фильтрации в отдаленном периоде после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце». Удостоверение на рационализаторское предложение № 2/13 от 19.05.2013 г.) и патент на изобретение.

Работа читается с интересом, построена традиционно: изложена на 132 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, объекта и методов исследования, главы собственного материала, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (193 источника глубиной не более 5 лет). Монография иллюстрирована 26 рисунками и 20 таблицами.

Монография предназначена для профессорско-преподавательского состава медицинских вузов и факультетов, а также практикующих врачей (терапевтов, кардиологов, нефрологов, кардиохирургов) и физиологов.

Заключение

Монография «Кардиоренальный синдром при хирургическом лечении ИБС» группы авторов (Миролюбовой О.А., Мосеевой А.С., Алексеевой М.А.) посвящена актуальной и перспективной теме. Объем представленного исследования достаточен, статистическая обработка материала корректна, материал грамотно изложен. Принципиальных замечаний нет. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать научную работу к изданию.

БЛАГОДАРНОСТИ:

Мы выражаем благодарность сотрудникам отделения кардиохирургии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» во главе с заведующим отделением, кардиохирургом высшей категории, заслуженным врачом РФ, к. м. н. Шонбиным Алексеем Николаевичем, которые оказали содействие в выполнении исследования, а также пациентам, добровольно принявшим участие в исследовании.

Конфликт, интересов:

Не заявлен

О.А. Миролубова, А.С. Мосеева, М.А. Алексеева

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИБС

Корректор — *Т. Лазаревская*
Верстка — *М. Антонова*



Издательский оригинал-макет –
Литературно-издательский центр «ЛОЦИЯ»



г. Архангельск, ул. Попова, 6.
Тел.: +7 (952)308-17-43, факс: 21-42-60
www.lotsiya.ru, e-mail: **lotsiya@yandex.ru**
vk.com/lotsiya, facebook.com/lotsiya

Печать офсетная. Формат 60×84/16
Подписано в печать 00.00.2020. Тираж 100 экз.