Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

На правах рукописи

Балахнин Дмитрий Геннадьевич

РЕСТРИКТИВНАЯ ТРАНСФУЗИОННАЯ ТАКТИКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация:

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель

д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
Е.В. Григорьев

Кемерово – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1 11
ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 11
1.1 Актуальность 11
1.2 Особенности филогенеза, анатомии и физиологии почек с точки зрения чувствительности к гипоксии 13
1.3 Факторы риска развития КХА-ОПП у детей 14
1.4 Патофизиология повреждения почек во время искусственного кровообращения 15
1.5 Диагностика КХА-ОПП. 18
1.6 Биомаркеры повреждения почек 21
1.6.1 NGAL 22
1.6.2 KIM-1 22
1.6.3 L-FABP 23
1.6.4 Цистатин-С 23
1.6.5 Интерлейкин-18 24
1.6.6 TIMP-2xIGWBP7 24
1.7 Особенности использования биомаркеров повреждения почек в педиатрической практике 24
1.8 Лечение КХА-ОПП у детей. 27
1.9 Профилактика КХА-ОПП у детей 28
1.10 Заключение 29
ГЛАВА 2 30
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 30
2.1 Дизайн исследования 30
2.2 Характеристика анестезиологического и перфузиологического обеспечения во время коррекции ВПС 32
2.2.1 Методика общей анестезии 32
2.2.2 Методика искусственного кровообращения 34
2.3 Послеоперационный менеджмент 35

2.4 Методология исследования 35
2.4.1 Диагностика повреждения почек 36
2.4.2 Маркеры повреждения почек 36
2.4.3 Статистический анализ 37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 39
3.1 Оценка частоты развития острого повреждения почек и предоперационные характеристики пациентов 39
3.2 Интраоперационные факторы риска развития острого повреждения почек . 41
3.3 Показатели течения послеоперационного периода 43
3.4 Сравнительная характеристика маркеров повреждения почек 46
3.4.1 NGAL 46
3.4.2 L-FABP 51
3.4.3 KIM-1 57
3.4.4 IL-18 62
3.5 Оценка роли трансфузии в развитии острого повреждения почек 67
3.6 Определение пороговых значений интраоперационных показателей для выявления наличия факторов риска развития острого повреждения почек 70
ГЛАВА 4 72
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 72
4.1 Частота развития послеоперационного острого повреждения почек 72
4.2 Характеристика предоперационных факторов риска развития острого повреждения почек 73
4.3 Характеристика интраоперационных факторов риска развития острого повреждения почек 73
4.4 Характеристика течения послеоперационного периода 74
4.5 Сравнительный анализ концентрации маркеров повреждения почек 75
4.6 Вклад интраоперационной трансфузии в развитие острого повреждения почек 77
4.7 Критические значения интраоперационных показателей, определяющих риск развития острого повреждения почек 78
4.8 Преимущества и недостатки проведенного исследования 79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 80
ВЫВОДЫ 84

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 88

ВВЕДЕНИЕ

Современные достижения в области клинической медицины приводят к тому, что медицинская помощь становится все более доступной, а медицинские технологии становятся все более совершенными. Благодаря этому, количество детей, которым возможно выполнение кардиохирургических операций различной сложности, с каждым годом неуклонно увеличивается. Накопленный опыт анестезиологии и интенсивной терапии в детской кардиохирургии позволил выявить ряд проблем, с которыми приходится иметь дело в рутинной клинической практике. Очевидно, количество выполняемых операций у детей с ВПС будет увеличиваться, сложность пациентов также будет возрастать за счет разработки и совершенствования стратегий терапевтического менеджмента детей с тяжелой сопутствующей патологией. В связи с этим, поиск методов органопротекции, которые позволили бы сгладить течение послеоперационного периода является одним из вызовов современной анестезиологии и интенсивной терапии [1].

Одной из самых распространенных проблем кардиохирургических вмешательств у детей является развитие дисфункции почек различной степени выраженности в послеоперационном периоде [2]. Частота этого осложнения по разным исследованиям составляет от 10 % [3] до 60 % [4]. Высокая вариабельность встречаемости острого повреждения почек может быть объяснена как широким спектром выраженности хирургической агрессии в зависимости от типа врожденного порока сердца (от рентгенэндоваскулярных методик до операций в условиях искусственного кровообращения с применением глубокой гипотермии и циркуляторного арреста), так и большой неоднородностью внутри популяции детей, нуждающихся в операции на сердце, которая одновременно включает недоношенных детей, новорожденных и младенцев, а также подростков.

Диагностика повреждения почек может быть затруднительной [5], поскольку единственными критериями являются концентрация креатинина

сыворотки крови и почасовой диурез, которых может быть недостаточно для своевременного выявления этого осложнения [6].

В то же время, развитие повреждения почек у детей сопровождается такими неблагоприятными последствиями, как увеличение потребности в адренергических препаратах и в искусственной вентиляции легких, возрастание риска инфекционных осложнений [7] и нейрокогнитивной дисфункции [8], увеличение длительности нахождения в отделении интенсивной терапии и общей госпитализации, а также возможность формирования хронической болезни почек, снижения качества и продолжительности жизни [9], отрицательные экономические последствия как для семьи, так и для системы здравоохранения. Перечисленные выше краткосрочные и долгосрочные исходы плановой коррекции порока сердца у детей объясняют повышенное внимание к проблеме послеоперационного острого повреждения почек [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения детей с септальными дефектами сердца в условиях искусственного кровообращения путем снижения риска развития острого повреждения почек за счет внедрения клинически безопасной и патогенетически обоснованной рестриктивной тактики использования трансфузионных сред.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить частоту развития острого повреждения почек у детей после хирургической коррекции септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения.
2. Оценить вклад периоперационных факторов в риск развития ОПП у детей после хирургической коррекции септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения.

3. Оценить клиническую безопасность рестриктивного подхода к интраоперационным трансфузиям у детей, которым выполнялась коррекция септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения, в сравнении с либеральным подходом.

4. Оценить эффективность рестриктивного подхода к интраоперационным трансфузиям у детей, которым выполнялась коррекция септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения, в сравнении с либеральным подходом на основании биомаркеров ОПП (L-FABP, NGAL, IL-18, KIM-1).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые выполнена оценка частоты острого повреждения почек у детей после хирургического лечения септального дефекта сердца в условиях искусственного кровообращения.

2. Впервые доказана связь развития ОПП у детей после хирургического лечения септального дефекта сердца в условиях искусственного кровообращения с трансфузией.

3. Впервые оценена степень изменения концентрации маркеров острого повреждения почек у детей с септальными дефектами сердца после радикальной коррекции порока в условиях искусственного кровообращения в разных биологических жидкостях в зависимости от применения трансфузионных сред.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Подтверждено развитие острого повреждения почек у детей, которым выполнялась коррекция септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения, основываясь на шкале pKDIGO

2. Доказана диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров повреждения почек (L-FABP, NGAL, IL-18, KIM-1) для выявления ОПП, опережающая валидированный метод диагностики ОПП на основании критериев pKDIGO, что подтверждается данными корреляционного анализа.

3. Доказано, что рестриктивный подход к применению трансфузионных сред в ходе коррекции септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения у детей характеризуется более благоприятным течением послеоперационного периода.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Частота развития острого повреждения почек (по критериям KDIGO) у детей после хирургической коррекции септальных дефектов в условиях искусственного кровообращения характеризуется высокой распространенностью и в данном исследовании составила 29,85%, что обосновывает необходимость менеджмента периоперационных рисков.

2. Развитие послеоперационного ОПП в детской кардиохирургии ассоциировано с комплексом предикторов, среди которых ведущую роль играют предоперационные (младший возраст, низкая масса тела, исходная анемия), интраоперационные (длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты, удельный объем трансфузии эритроцитсодержащих компонентов) и послеоперационные (высокий балл по шкале VVR-Score) факторы.

3. Рестриктивная тактика использования трансфузионных сред при коррекции септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения характеризуется меньшей частотой развития острого повреждения почек, при сохранении клинической безопасности, в сравнении с либеральной тактикой.

4. Патогенетическая эффективность рестриктивного подхода объективизируется меньшим приростом концентрации биомаркеров ОПП (L-FABP, NGAL, IL-18, KIM-1), тогда как либеральная стратегия индуцирует более значимый рост их концентрации.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Полученные в ходе исследования результаты об особенностях функции почек в послеоперационном периоде у детей, которым выполнялась коррекция

септальных дефектов сердца в условиях искусственного кровообращения, позволили оптимизировать лечебный процесс в отделении интенсивной терапии за счет разработки стратегии упреждающей терапии почечной дисфункции и послеоперационного динамического наблюдения за детьми, которые имели факторы риска развития острого повреждения почек, направленного на профилактику осложнений течения раннего послеоперационного периода и качества жизни.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Анализ литературных данных, разработка дизайна исследования, выполнение анестезиология пособия и сбор исследуемых биологических материалов, проведение исследования, статистический анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста диссертационной работы и автореферата проводились лично автором.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы НИИ КПССЗ. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (67 пациентов), количеством выполненных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, непосредственным участием соискателя в анализе и интерпретации полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения jamovi версии 2.7.8

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По материалам диссертации опубликованы 5 научных работ, в том числе 3 публикации в журналах из перечня ВАК, 5 публикаций в международной базе Scopus.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения», Новосибирск, 3-4 ноября 2023; II Международном конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий», Кемерово, 23-24 ноября 2023; XIX Межрегиональной научно-практической конференции "Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии", Новосибирск, 1-2 марта 2024; Всероссийской конференция с международным участием «Десятый Беломорский симпозиум», Архангельск, 27-28 июня 2024; VII Съезде анестезиологов-реаниматологов северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов, Санкт-Петербург, 20-21 февраля 2026; VII Конгрессе «Актуальные вопросы медицины критических состояний», Санкт-Петербург, 11-13 мая 2026.

ОБЗОР И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 45 таблиц и 1 рисунок Библиографический указатель включает 100 источников, из них 75 − зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность

Качество оказания медицинской помощи и ее доступность неизменно увеличиваются с каждым годом. Вместе с тем растет и количество операций, которые выполняются по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) у детей. Неизбежно возрастает и абсолютное число периоперационных осложнений [11], одним из наиболее частых и серьезных из которых является острое повреждение почек, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством (КХА-ОПП) [1].

В зависимости от анатомии ВПС, возраста ребёнка, оснащённости клиники и профессионализма детских кардиохирургов и эндоваскулярных хирургов, коррекция порока сердца может быть выполнена несколькими способами, которые характеризуются разной интенсивностью повреждающего действия интраоперационных факторов на организм ребенка. Кроме того, существующая выраженная неоднородность популяции детей с ВПС, характеризующаяся как различиями в антропометрических показателях (рост и вес ребенка, возраст на момент операции), клиническим анамнезом (сопутствующие заболевания, предшествующие оперативные кардиоторакальные вмешательства), так и широким спектром, нозологических единиц, входящих в структуру ВПС. Указанные клинико-демографические особенности предопределили высокую вариабельность частоты встречаемости КХА-ОПП в послеоперационном периоде у детей, которым выполнялась кардиохирургическая процедура в условиях искусственного кровообращения. Благодаря активному развитию малоинвазивных технологий в кардиохирургии все больше типов ВПС могут быть подвергнуты первичной радикальной коррекции или паллиативной процедуре с помощью

эндоваскулярных технологий. Такой подход сопровождается развитием почечной дисфункции у детей наиболее редко, и частота развития этого осложнения составляет около 10% [3].

Также КХА-ОПП выявляется у детей, которым выполнялось открытое кардиохирургическое вмешательство, не требующее применения процедуры искусственного кровообращения (ИК). К таким операциям можно отнести коррекцию коарктации аорты, выполнение суживания легочной артерии, трансвентрикулярную окклюзию мышечного ДМЖП; однако существующие литературные данные не позволяют достоверно оценить частоту КХА-ОПП у этих детей.

Наибольшей частотой развития послеоперационной почечной дисфункции, характеризуются операции на сердце, выполняемые в условиях ИК. В этой группе детей КХА-ОПП выявляется с частотой 30-50% [4].

Несмотря на довольно высокую частоту развития этого осложнения, в настоящее время не найдено терапевтического субстрата для специфического и своевременного превентивного воздействия, в то время как КХА-ОПП значимо влияет на течение послеоперационного периода у детей. Известно, что повреждение почек у детей, которым выполнялась коррекция ВПС в условиях ИК, связано с повышением внутригоспитальной заболеваемости и смертности, с увеличением длительности искусственной вентиляции лёгких и продолжительности потребности во введении симпатомиметиков для поддержания адекватных гемодинамических показателей [7]. В случаях развития тяжелого острого повреждения почек возникает необходимость в методах заместительной почечной терапии, которая включает как перитонеальный диализ (ПД), так и продолжительный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД). Указанные выше особенности течения послеоперационного периода у детей с КХА-ОПП приводят к увеличению продолжительности лечения в условиях отделения интенсивной терапии и общей длительности госпитализации в клинике, в связи с чем экономические затраты на лечение детей с послеоперационной почечной

дисфункцией возрастают [12]. Также, КХА-ОПП увеличивает риск формирования хронической болезни почек [9], развитие которой непременно окажет влияние на качество жизни ребенка и ее продолжительности.

Таким образом, раннее выявление КХА-ОПП у детей и своевременное начало лечения почечной дисфункции, вместе с поиском эффективных способов профилактики повреждения паренхимы почек, в том числе путем снижения действия периоперационных факторов на паренхиму почек, а также разработка нефропротективных стратегий для применения во время ИК являются перспективным направлением научных исследований.

1.2 Особенности филогенеза, анатомии и физиологии почек с точки зрения чувствительности к гипоксии

В обзоре Evans et al. предлагается рассмотреть основные механизмы, которые делают ткань почек высокочувствительной к гипоксии, исходя из ее филогенетических, анатомических и физиологических особенностей [13].

1. Во время адаптации организмов к жизни в условиях пресной воды и на суше в период около 400 млн лет назад, возникла необходимость в поддержании высокой осмолярности (по сравнению с пресной водой) внеклеточной жидкости, что стало выполнимо за счет крайне высокой степени реабсорбции ионов натрия. Работа Na^+/K^+-АТФазы почечных канальцев, обеспечивающая этот темп, расходует одну молекулу АТФ на каждые 3 иона Na^+, потребляя на синтез которых до 80% кислорода, поступающего к почкам.

2. Кровоток некоторых органов, например, скелетной мускулатуры, увеличивается в ответ на повышение метаболических потребностей. В то же время повышение почечного кровотока, при увеличении их метаболизма, приводит и к увеличению скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, возрастанию реабсорбции ионов Na^+. Таким образом, при повышении доставки кислорода к почкам, пропорционально возрастает и его потребление, что делает этот компенсаторный механизм малоэффективным. Кроме того, проксимальные

канальцы почек, подобно нейронам головного мозга, являются облигатными аэробами, поэтому плохо переживают эпизоды ишемии.

3. Необходимость контроля над уровнем гематокрита путем синтеза эритропоэтина и натрийуреза, привела к тому, что эндотелий почек стал малочувствительным (вероятно, по неизвестному еще механизму) к действию фактора роста эндотелия сосудов для поддержания обратной связи почек в ответ на гипоксию. Низкая пролиферативная способность перитубулярного микрососудистого русла привела к тому, что существует риск развития хронической болезни почек (ХБП) после перенесенного ОПП.

4. Гистологическое строение приносящих артериол почек характеризуется частичным интимным прилеганием вен, а в мозговом веществе почек нисходящие и восходящие прямые сосуды находятся достаточно близко друг другу, из-за чего в обоих случаях становится возможной артериовенозная диффузия кислорода. В результате чего доставка кислорода может дополнительно ухудшаться в условиях гипоксии.

5. Одним из важных процессов концентрации мочи является противоположный ток крови в прямых сосудах мозгового вещества почек, обеспечивающий градиент концентрации от дистальных отделов пирамид до вершины почечных сосочков. Для эффективности массопереноса кровоток мозгового вещества почек характеризуется относительно низкой скоростью, что сокращает резервные механизмы в случаях гипоксии.

6. Гистологически прослеживается относительная удаленность толстого сегмента восходящего колена петли Генле от сосудов, его кровоснабжающих, что делает его чувствительным к гипоксии и совпадает с гистологическими результатами крысиных моделей повреждения почек в ходе ИК.

1.3 Факторы риска развития КХА-ОПП у детей.

По результатам исследований [14,15,16] можно выделить две основные группы факторов риска развития КХА-ОПП.

Среди предоперационных факторов, которые являются немодифицируемыми, возраст и вес ребенка на момент операции находятся в отрицательной взаимосвязи с частотой КХА-ОПП; сложность операции по шкале RACHS-II и длительность нахождения ребенка в отделении реанимации находится в прямой взаимосвязи. ВПС цианотичного типа, высокая легочная гипертензия, потребность в ИВЛ, необходимость инфузии симпатомиметиков и/или простагландина Е1 являются самостоятельными предикторами негативного исхода. Отдельно следует отметить предоперационную анемию как часто встречающуюся и значимо влияющую на частоту ОПП сопутствующую патологию у детей с ВПС [17].

Говоря об интраоперационном периоде, все выявленные факторы оказались в прямой взаимосвязи с частотой КХА-ОПП. Наиболее значимыми из них являются продолжительность ИК и длительность пережатия аорты, а также применение циркуляторного ареста и гипотермии, объем использования трансфузионных сред, отсроченное сведение грудной клетки. Все эти факторы можно рассматривать как модифицируемые, поскольку на них возможно воздействовать, путем совершенствования методов и средств оперативного лечения.

1.4 Патофизиология повреждения почек во время искусственного кровообращения

Повреждение почек, возникающее во время ИК у детей с ВПС, – сложный процесс с множеством одновременно существующих как независимых, так и взаимосвязанных механизмов. Объединяющим звеном повреждения почек является развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который, в различной степени, возникает при всех оперативных вмешательствах в условиях искусственного кровообращения [18]. Наиболее хорошо изученные механизмы активации ССВО перечислены ниже.

Прежде чем перейти к условиям ИК, все контуры для обеспечения кровотока, оксигенатор и встраиваемые в контур устройства должны быть наполнены раствором первичного заполнения. У детей массой тела до 8-9 килограмм [19] к коллоидно-кристаллоидной смеси растворов, входящих в объем первичного заполнения, с целью снижения выраженности гемодилюции обязательно добавляются эритроцитсодержащие компоненты донорской крови. Это позволяет, с одной стороны, уменьшить степень возникающей гемической гипоксии, которая выступает самостоятельным повреждающим фактором, в частности, на ткань почек. В то же время, использование трансфузионных сред также является фактором [20], провоцирующим и усиливающим ССВО, что приводит к опосредованному повреждению почек. Еще одним важным вкладом гемодилюции можно считать занижение концентрации креатинина в сыворотке крови, что может затруднять своевременное выявление темпа и степени его прироста, что будет сопровождаться недооценкой частоты развития КХА-ОПП и его тяжести [21].

Кровь ребенка, контактируя с внутренней поверхностью контуров, обеспечивающих ИК, мембраной оксигенатора и встраиваемых в контур устройств, а также с раневой поверхностью, претерпевает изменение клеточного состава: активируются нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты, возникает относительная лимфопения. Гуморальный состав крови также приобретает качественные изменения: запускается цитокиновый провоспалительный каскад, активируется система комплемента. Активированные нейтрофилы становятся активным источником синтеза цитокинов (таких как TNF-α, IL-6 и IL-8, а также внеклеточных нейтрофильных ловушек) [22], обладающих эндотелиальной токсичностью, в результате чего повреждается гликокаликс, закономерно снижается активность супероксиддисмутазы (СОД), что приводит к замедлению инактивации активных форм кислорода (АФК) [23,24].

Другим источником АФК в крови может выступать оксигенатор контура ИК в случаях развития гипероксии. Образующиеся АФК обладают прямым

цитотоксическим эффектом, который потенцируется в условиях недостатка СОД, путем повреждения митохондрий и последующей дисрегуляцией процессов синтеза и потребления энергетических субстратов в клетках. В частности, АФК-индуцированная митохондриальная дисфункция кардиомиоцитов приводит к оглушению миокарда [25], дистонии сосудов, и цитолизу, что сопровождается дополнительной продукцией цитокинов. Кроме того, в исследовании Bae J. с соавторами [26] было показано, что гипероксия, характеризующаяся сохраняющимся в течение часа напряжением кислорода в артериальной крови выше 150 мм.рт.ст., является изолированным фактором, сопровождающимся значимым увеличением частоты КХА-ОПП.

Перечисленные изменения являются элементами развивающегося синдрома системной воспалительной реакции после ИК (ИК-ССВО), клиническая картина которого может быть представлена, в частности, вазоплегией и развитием почечной дисфункции [27].

Компенсаторный противовоспалительный синдром, развивающийся позже, за счет депрессии иммунной системы может приводить к увеличению частоты послеоперационных инфекционных осложнений. Антибактериальная терапия последних, как правило, требует применения препаратов, обладающих нефротоксичным действием, а прогрессирование инфекции в сепсис также может дополнительно ухудшать перфузию почек. Исходя из вышесказанного, ИК-ССВО, компенсаторный противовоспалительный синдром и присоединение инфекционных осложнений могут выступать независимыми факторами, провоцирующими развитие КХА-ОПП у детей [28].

В условиях ИК циркуляция крови обеспечивается за счет передачи ей энергии от вращения роликового насоса или от лопастей центрифужного насоса. В обоих случаях на клеточные элементы крови передается механическое деформирующее воздействие, что, в той или иной мере, будет сопровождаться гемолизом [29]. Известно, что гемолиз также ассоциирован с развитием КХА-ОПП [30]. Во-первых, при высвобождении в кровь свободного гемоглобина, ионы

Fe^{2+}, входящие в состав гема, под действием эндогенного NO [31] переходят в окисленную форму Fe^{3+}, в результате чего увеличивается концентрация метгемоглобина в крови. Метгемоглобин обладает способностью к прямому повреждающему действию на почечные канальцы, а дефицит оксида азота (II), развивающийся из-за его потребления во время описанных выше химических взаимодействий, может приводить к эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции [32], что в дальнейшем также может приводить к почечной дисфункции [33]. Таким образом, повреждение почек вследствие гемолиза реализуется одновременно через прямое и опосредованное воздействие патогенетических механизмов.

Такие интраоперационные факторы, как продолжительность ИК, длительность пережатия аорты и применение гипотермии во время ИК [34], также ассоциированы с повышением частоты КХА-ОПП. Вероятно, их вклад обусловлен большей продолжительностью действия перечисленных выше механизмов развития ССВО.

Подводя итог, можно сказать, что многообразие активирующихся во время ИК патофизиологических каскадов всегда приводит к почечной дисфункции разной степени выраженности. В некоторых случаях она протекает в субклинической форме и выявляется лишь на основании изменения биохимических показателей крови, в других случаях – требует усиленной диуретической терапии и тщательного контроля гидробаланса. В наиболее тяжелых случаях повреждение почек может становится первостепенным клинико-лабораторным синдромом, определяющим тяжесть течения послеоперационного периода и требующим проведения методов заместительной почечной терапии.

1.5 Диагностика КХА-ОПП.

Поскольку КХА-ОПП является частным случаем острого повреждения почек, подходы к его диагностике основаны на общепринятых методах. Наибольшую клиническую значимость в выявлении КХА-ОПП имеют шкальные

методы оценки функции почек, основанные на определении концентрации сывороточного креатинина и почасового темпа диуреза. В педиатрической практике степень повреждения почек можно оценить по шкалам pRIFLE, модифицированным KDIGO и AKIN. Все шкалы хорошо коррелируют с частотой ОПП [35], однако, pRIFLE показала себя более чувствительной шкалой для определения легких степеней повреждения почек, особенно у младенцев [36], а KDIGO лучше отражала частоту потребности в ЗПТ и смертности [37]. В то же время, концентрация сывороточного креатинина значимо увеличивается лишь после снижения функции почек примерно вдвое, а у новорожденных детей циркулирует материнский креатинин, что затрудняет оценку динамики его концентрации во времени. Темп диуреза может не отражать субклиническую форму ОПП, которая не сопровождается олигурией. Указанные факторы предопределили начало поиска ранних и чувствительных лабораторно-инструментальных методов исследования почечной функции, которые позволили бы выполнить своевременное профилактическое вмешательство.

Одним из инструментальных методов оценки перфузии почек у детей является NIRS (near infrared spectroscopy) [38]. Метод позволяет в постоянном режиме отслеживать насыщение гемоглобина кислородом в микроциркуляторном русле, отражая таким образом состояние перфузии паренхимы почек. Неоспоримыми преимуществами метода является его неинвазивность и способность к детекции и отображению гипоперфузии почек в режиме реального времени, что позволяет в кратчайшие сроки воздействовать на улучшение кровотока в почках и снизить риск развития их повреждения. Известно, что УЗИ-оценка почечного кровотока в режиме реального времени может указывать на почечную дисфункцию, однако в исследовании Сергеева с соавторами не было показано прогностической значимости метода в отношении развития повреждения почек у детей [39], кроме того, метод является оператор-зависимым, технически сложен, как правило, требует привлечения специалиста функциональной диагностики, что дополнительно удорожает и усложняет возможность его

использования [40]. Метод измерения напряжения кислорода в моче, как косвенного индикатора доставки кислорода тканям почки, также позволяет в постоянном режиме оценивать перфузию почек, путем установки фиброоптического зонда в мочевой пузырь через уретральный катетер. Метод также требует материальных затрат, сопряжен с дополнительной нагрузкой на специалиста, и не может применяться у новорожденных детей. Напряжение кислорода в моче может быть измерено лабораторными методами с использованием газоанализатора, что является более доступной, простой и относительно дешевой альтернативой [41].

Необходимо отметить, что метод не лишен и недостатков. Говоря об измерении напряжения кислорода электродом, помещенными в мозговое вещество почки, очевидна чрезмерная инвазивность метода. Измерение напряжения кислорода в моче требует дополнительных устройств. Также важно уточнить, что применение этих устройств требует поправок на темп диуреза [42], на способность кислорода диффундировать через стенку мочеточника и мочевого пузыря [43], а также через стенку уретрального катетера [44]. Частично эти коррективы могут быть внесены, используя компьютерное моделирование [45]. Технологии искусственного интеллекта [46] также позволяют с большей точностью оценивать риск ОПП, основываясь на предоперационных факторах риска и интраоперационных показателях мониторинга уровня напряжения кислорода в моче. В то же время, не исключается вклад уромикробиоты в уровень кислорода в моче [47], и эта особенность строго индивидуальна. Метод определения напряжения кислорода с помощью МРТ лишен этих недостатков, однако подразумевает дополнительные затраты и, возможно, применения седации у педиатрических пациентов. Наиболее технически простым методом оценки уровня кислорода в моче является его оценка на анализаторе газового состава крови, но в этом случае довольно широкий диапазон наблюдаемых величин усложняет интерпретацию полученных результатов.

Другими лабораторными показателями, ассоциированными с повреждением почек, являются обнаружение клеток канальцевого эпителия почек и гиалиновых цилиндров при микроскопии мочи, которые позволяют выполнить относительно раннюю диагностику повреждения почек [48]. Также кислая реакция мочи (pH ≤5,5) характерна для тяжелого ОПП и сопровождается увеличением частоты заболеваемости и смертности после некоторых кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов [49], что может иметь прогностическую значимость и в детской популяции.

Немаловажно подчеркнуть перспективу применения диагностических систем на основе искусственного интеллекта. Получены перспективные результаты использования этих систем в диагностике почечной дисфункции у взрослых пациентов, в педиатрической когорте на данный момент представленность данного направления исследований значительно меньше и требует дальнейшего анализа [50].

1.6 Биомаркеры повреждения почек

Наиболее активно исследуемыми лабораторными показателями почечной дисфункции являются маркеры повреждения почек [51]. Разработаны топическая и патофизиологическая классификации маркеров повреждения почек. Согласно топической классификации, выделяют маркеры повреждения клубочков (альбумин, цистатин С), канальцев (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18), собирательных трубочек и петли Генле. В соответствии с патофизиологической классификацией выделяют маркеры снижения функции почек (креатинин, цистатин С), маркеры структурного и клеточного повреждения почек (NGAL, KIM-1, L-FABP), арреста клеточного цикла (TIMP-2, IGWBP7), а также маркеры оксидативного стресса, маркеры иммунного ответа, маркеры фиброза и апоптоза.

1.6.1 NGAL

Одним из таких биомаркеров является нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL). Этот белок синтезируется нейтрофилами и эпителием дистальных отделов почечных канальцев в ответ на воспаление и ишемию. Принимая во внимание одновременное существование различных источников синтеза NGAL, оценка его концентрации в крови может не точно отражать степень повреждения почек, поскольку до 90% NGAL плазмы представлено изоформами нейтрофильного происхождения (45 кДа и 145 кДа) [52]. Таким образом, оценивать изменение концентрации NGAL в крови необходимо с поправкой на выраженность активации нейтрофилов в каждом конкретном случае, что может быть затруднительно в связи с необходимостью дополнительной оценки концентрации лактоферрина [53]. Несколько исследований, посвященных проблеме ОПП в педиатрии показали, что изменение концентрации NGAL в моче способно указать на развитие почечной дисфункции до изменения концентрации сывороточного креатинина и СКФ [54,55]. Также необходимо рассмотреть время исследования концентрации NGAL. Известно, что его концентрация значимо увеличивается уже через 2 часа после аффекта (в случае кардиохирургии – через 2 часа после начала искусственного кровообращения), достигает пика через 6-12 часов и затем мало изменяется на протяжении как минимум 48 часов [4].

1.6.2 KIM-1

Другой потенциальный биомаркер - молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule 1, KIM-1), является трансмембранным белком, который в норме почти не определяется в ткани почек, но экспрессия которого крайне высока у животных моделей повреждения почек и в исследованиях ОПП у людей [56]. Повышение концентрации KIM-1 также раньше, чем креатинин, указывает на формирование ОПП, может предсказать необходимость проведения методов ЗПТ и ассоциировано с повышенной смертностью у детей с повреждением почек [57].

1.6.3 L-FABP

Белок, связывающий жирный кислоты, печеночного типа (liver-type fatty acid binding protein, L-FABP) также может применяться в качестве маркера повреждения почек. Этот белок в норме экспрессируется в эпителии почечных канальцев, а поскольку L-FABP обладает антиоксидантными свойствами, его синтез многократно увеличивается в ответ на ишемию почечной паренхимы. По результатам исследований [5859], пик концентрации LFABP в моче приходится на промежуток времени от 4 до 6 часов после начала искусственного кровообращения, что опережает креатинин по времени диагностики повреждения почек. Повышение концентрации L-FABP также ассоциировано с увеличением длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации [60].

1.6.4 Цистатин-С

Цистатин-С (cystatin-C, CysC) является белком, который синтезируется всеми клетками организма, за исключением безъядерных, и характеризуется постоянством скорости синтеза. Важной особенностью цистатина является независимость его концентрации от пола и мышечной массы, кроме того, его концентрация почти не изменяется и при воспалительных процессах. Указанные свойства позволяют использовать CysC в качестве альтернативы креатинину [61]. Исследование Hazle и соавторов продемонстрировало, что концентрация цистатина в моче значимо повышается через 24 часа после начала искусственного кровообращения и может являться предиктором негативных исходов (потребность в ЗПТ, увеличение длительности ИВЛ и госпитализации, смерть) у детей до 6 месяцев [62]. В то же время исследования сывороточной концентрации цистатина показали разнонаправленные изменения его концентрации через 6 и 12 часов после операции, что затрудняет интерпретацию результатов [63].

1.6.5 Интерлейкин-18

Интерлейкин-18 (interleukin-18, IL-18) – провоспалительный цитокин, который синтезируется моноцитами, макрофагами, а также тканью почек. Его синтез значимо увеличивается в ответ на повреждение, вызванное ишемией-реперфузией, и приводит к инфильтрации паренхимы почек нейтрофилами [64]. Увеличение концентрации IL-18 как в плазме, так и в моче значимо увеличивается через 6-12 часов после операции и может свидетельствовать о развитии ОПП и также связано с увеличением длительности ИВЛ, потребности в ЗПТ и смертности [65].

1.6.6 TIMP-2xIGWBP7

Тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7 (insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP7) индуцируют остановку фазы G1 клеточного цикла и секретируются на ранних этапах клеточного повреждения, что позволяет предотвратить апоптоз и предоставляет время для репарации ДНК. По результатам исследования Meerch и соавторов [66] повышение концентрации [TIMP-2]x[IGWBP7] в моче является специфичным, чувствительным методом и хорошо предсказывает ОПП у детей. В то же время, исследование Сергеева с соавторами указывает на возможность изолированной оценки концентрации TIMP-2 в моче с целью раннего выявления дисфункции почек [67].

1.7 Особенности использования биомаркеров повреждения почек в педиатрической практике

Наряду с упомянутыми выше преимуществами биомаркеров над креатинином, существенными их недостатками являются зависимость от возраста и пола ребенка, не полностью изученная характеристика кривой концентрации во времени и референсные интервалы, а также относительно высокая стоимость

исследований, что серьезно ограничивает их применение в рутинной клинической практике. Кроме того, концентрация NGAL и KIM-1 изменяется в зависимости от приема антибактериальных препаратов [68], что дополнительно осложняет интерпретацию результатов их измерений, учитывая обязательную периоперационную антибиотикопрофилактику, которая назначается кардиохирургическим пациентам.

При прогнозировании острого повреждения почек на основании концентрации биомаркеров, возникает проблема неполной определенности границ нормального диапазона их концентрации. С одной стороны, каждое из проведенных исследований использует в своем анализе группу сравнения, с другой стороны, группу сравнения составляют дети, подвергнувшиеся факторам риска развития повреждения почек, но не продемонстрировавшие признаков почечной дисфункции. Исследование Bennett и соавторов [69], включавшее здоровых детей, не подвергавшихся факторам риска развития повреждения почек, проводилось с целью определения нормальных значений биомаркеров, результаты которого представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Референсные значения концентрации биомаркеров повреждения почек в зависимость от возраста, веса и пола ребенка.

Биомаркер	Верхняя граница нормы									
	3-5 лет		5-10 лет		10-15 лет		15-18 лет		В среднем	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
NGAL, нг/мл	26.1	52.2	10.9	139.5	25.5	72.3	50	138.6	28.3	73.1
Il-18, пг/мл	78.3	100.5	41.7	79	58.5	111.1	71.2	273.1	56.1	104.5
KIM-1, пг/мл	983.7	1291.7	1276.6	1212.9	1156.6	1103.5	1877.3	1934.5	1298.4	1444.7
L-FABP, нг/мл	49.4	41.4	15.5	13.5	13.7	13.3	10.5	6.7	15.5	18.6

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; Il-18 – интерлейкин-18; KIM-1 – молекула почечного повреждения-1; L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа.

Некоторые исследования предиктивной способности биомаркеров не обнаруживали связи изменения их концентрации с развитием повреждения почек. При сравнении их с другими исследованиями, было обнаружено, что важным

фактором является время отбора материала для исследования. В Таблице 2 перечислены биомаркеры, оптимальное время отбора материала и точка отсечения концентрации биомаркера, характеризующаяся оптимальными характеристиками чувствительности и специфичности по результатам исследований.

Также стоит отметить попытки предсказать неблагоприятные исходы у детей после кардиохирургических вмешательств, такие как ОПП, требующее диализа, и смерть, на основании изменений концентрации биомаркеров. Таким значением для NGAL, по данным мета-анализа Haase и соавторов [78] является 278 нг/мл, в другой работе, посвященной гемолитико-уремическому синдрому у детей, предлагается более мягкая граница в 200 нг/мл [79].

Таблица 2 – рекомендуемые точки отсечения концентрации биомаркеров повреждения почек в зависимости от возраста ребенка и исследуемого субстрата.

Биомаркер	Биожидкость	Время после вмешательства	Источник	Значения отсечения	
				До 28 дня жизни	после 28 дня жизни
NGAL, нг/мл	Сыворотка крови	2 ч	Krawczeski et al. [70]	100	50
	Моча			185	
			Greenberg et al. [71]	185	50
			Bennett et al. [27]	100	
		3 ч	Alcaraz et al. [72]	75	
		2 ч	Cantinotti et al. [28]	50	
			Mishra et al. [73]		
		4 ч	Zheng et al. [74]	54	
		поступление в ОРИТ	Yoneyama et al. [60]	40	
		4 ч		70	
	Сыворотка крови	2 ч	Fadel et al. [75]	100	
			Dent et al. [76]	150	
Il-18, пг/мл	Моча	4 ч	Zheng et al. [74]	49	
		6 ч	Greenberg et al. [71]	362	
		12 ч	Parikh et al. [77]	234	
KIM-1, пг/мл	Моча	6 ч	Greenberg et al. [71]	0.99	
L-FABP, нг/мл	Моча	6 ч	Cavalcante et al. [64]	69.1	
		поступление в ОРИТ	Yoneyama et al. [60]	90	
		4 ч		155	
TIMP-2xIGFBP7	Моча	4 ч	Cavalcante et al. [64]	0.47	

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; Il-18 – интерлейкин-18; KIM-1 – молекула почечного повреждения-1; L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа; TIMP-2xIGFBP7 – комплекс тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-7.

1.8 Лечение КХА-ОПП у детей

В настоящий момент острые нарушения водно-электролитного обмена у детей, возникшие после кардиохирургического вмешательства, могут быть скорректированы консервативными методами (ограничение внутривенных инфузий, диуретическая терапия), методом пассивного перитонеального дренирования, а также диализными технологиями. Консервативная терапии ОПП диуретиками с различной точкой приложения может вплоть до 72 часов оставаться неэффективной за счет развития резистентности к этим препаратам [80]. Указанный феномен может быть эффективно преодолен с помощью перитонеального диализа [81]. Очевидно, технологии аппаратной ЗПТ также могут применяться.

К преимуществам перитонеального диализа перед аппаратным диализом следует отнести относительную простоту и дешевизну технологии, отсутствие необходимости применения антикоагулянтов и, следовательно, снижение риска геморрагических осложнений, незначительное влияние на гемодинамику, а также возможность применения у недоношенных детей с низкой массой тела. К недостаткам, в свою очередь, относятся низкий клиренс и более медленная скорость ультрафильтрации, риск развития диализного перитонита и других инфекционных осложнений [82]. За счет относительно небольшого количества недостатков, некоторые авторы [83] предлагают превентивно устанавливать катетер для перитонеального диализа и профилактически начинать процедуру у детей высокого риска, не дожидаясь олигурии. Это позволяет быстрее добиться отрицательного гидробаланса. В исследовании Хайдарова с соавторами [84] было показано, что раннее начало перитонеального диализа сопровождалось снижением летальности и более ранним началом репаративных процессов в паренхиме почек.

При наличии технической возможности, у детей может применяться как вено-венозный гемодиализ, так и вено-венозная гемодиафильтрация. Однако в обзоре Liu и соавторов [85] не было продемонстрировано существенных различий

между перитонеальным диализом и аппаратным диализом в смертности, числе инфекционных осложнений и качестве жизни. Несомненным достоинством аппаратного диализа является высокая эффективность процедуры, в то время как недостатками являются возможность значимых изменений гемодинамики, необходимость дополнительной трансфузии эритроцитов при применении технологии у детей до 8-10 кг, сложность обеспечения адекватного сосудистого доступа у детей, необходимость системной антикоагулянтной терапии. В Таблице 3 перечислены рекомендуемые значения основных параметров аппаратной ЗПТ у детей

Таблица 3 – Рекомендуемые параметры аппаратной заместительной почечной терапии.

Параметр	Поток	Источник
Насос крови	3-5 мл/кг/мин	Cho et al. [18], John et al. [86]
Диализат	1.5-2 выше, чем насос крови	Sanderson et al. [87]
	500 мл/кг/ч	Cho et al. [18]
	2000 мл/ч/1.73 м2	Park et al. [88], John et al. [86]
	2000-8000 мл/ч/1.73 м2	Sanderson et al. [87]
	20-60 мл/кг/ч	Park et al. [88]
Субституат	2000 мл/ч/1.73 м2	Park et al. [88], John et al. [86]
Ультрафильтрация	не более 0.2 мл/кг/мин	Cho et al. [18]
	0.5-2 мл/кг/ч	John et al. [86]

1.9 Профилактика КХА-ОПП у детей

Одним из наиболее широко изучаемым периоперационным вмешательством, направленным на снижение выраженности органных дисфункций, включая послеоперационную почечную дисфункцию, является применение ингаляционного оксида азота [89]. Недавно проведенное исследование у взрослых пациентов после кардиохирургического вмешательства показало потенциальную способность профилактировать ОПП путем подачи газообразного NO в контур аппарата ИК [90], однако имеющиеся общемировые данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения, в том числе и у детей [91]. В остальном же мероприятия по предотвращению повреждения почек при кардиохирургических вмешательствах у детей неспецифичны и сводятся к уменьшению продолжительности воздействия интраоперационных повреждающих факторов.

Одним из способов снижения выраженности интраоперационной агрессии может являться использование полнопоточной перфузии при умеренной гипотермии [92]. Преимущественным направлением вторичной профилактики ОПП является поиск диагностических и терапевтических алгоритмов, направленных на своевременное выявление и лечение ОПП у детей, особенно из групп риска [93]. Тщательный контроль волемической нагрузки и обеспечение адекватного перфузионного давления, ограничение применения компонентов донорской крови [94] и препаратов, обладающих нефротоксичностью, в том числе и рентген-контрастных, являются одними из базисных компонентов послеоперационного ведения детей кардиохирургического профиля, направленных на снижение частоты ОПП.

1.10 Заключение

Проблема КХА-ОПП является одним из важнейших вызовов детской кардиореаниматологии в связи с ее значимым влиянием как на течение раннего послеоперационного периода, так и на отдаленные исходы. Несмотря на понимание общих механизмов повреждения почек во время ИК, все еще остаются не полностью изученными некоторые патогенетические взаимодействия, которые могут потенциально послужить как источником новых биомаркеров, так и выступить в качестве цели для терапии. Профилактика и лечение КХА-ОПП неспецифичны и проводятся в рамках общих подходов к лечению острого повреждения почек.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ «НИИ КПССЗ». В исследование было включено 67 детей возрастом от 6 до 36 месяцев, которым выполнялось плановое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения с целью коррекции дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки в период с октября 2023 года по декабрь 2025 года. Исследование является проспективным когортным обсервационным, одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания ЛЭК № 21 от 24.10.2023).

Всего за указанный период времени в НИИ КПССЗ было проведено 91 оперативных вмешательств пациентам с септальными дефектами сердца. Из них критериям включения не удовлетворяли 11 детей, таким образом, для дальнейшего исследования были отобраны 80 детей. Тринадцать детей были исключены из исследования по различным причинам: для 6 детей не удалось зафиксировать концентрацию биомаркеров повреждения почек в третьей контрольной точке; у троих детей отмечалась гемодинамическая нестабильность в послеоперационном периоде, у одного ребенка была выявлена стриктура уретры, не диагностированная ранее, один ребенок был исключен в связи с присоединением вирусной инфекции дыхательных путей, родители двоих детей отказались от участия в исследовании после включения в него. Таким образом, окончательное количество включенных в исследование детей составило 67. Исследовались течение интраоперационного и раннего послеоперационного периодов, выполнялся забор биоматериалов (сыворотка крови, моча) в трёх контрольных точках: через 10 минут после установки уретрального катетера,

перед наложением кожных швов и через 16 часов после окончания операции. Финальным этапом исследования являлся статистический анализ результатов клинических и лабораторных исследований, а также концентрации маркеров повреждения почек.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

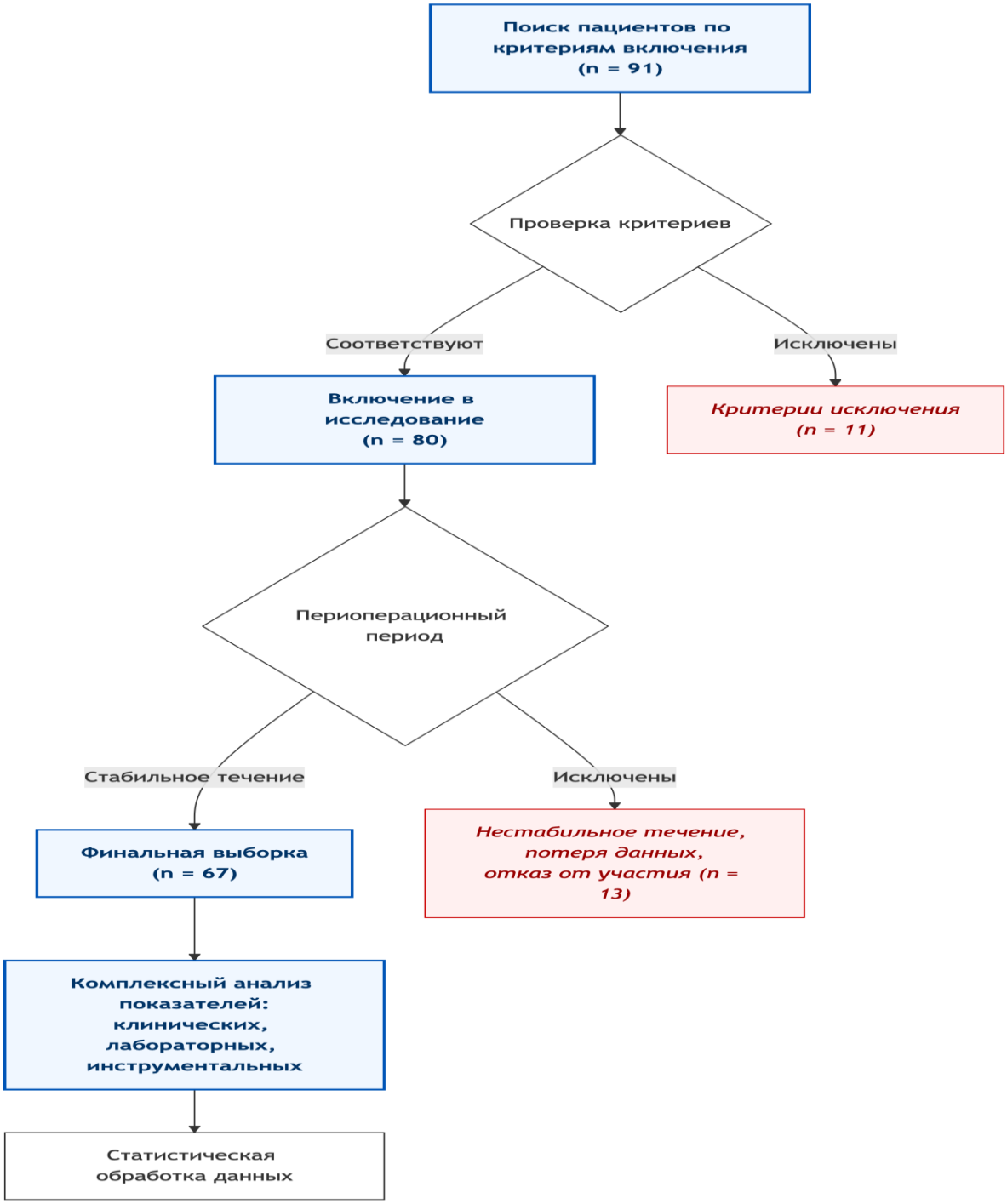


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

2.1.1 Характеристика исследуемой когорты

Перед включением ребенка в исследование накануне операции проводился предоперационный осмотр врачом – анестезиологом-реаниматологом, подписание документов родителями или другими законными представителями детей.

Критерии включения: госпитализация в НИИ КПССЗ в связи с необходимостью коррекции дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения; подписанное информированное добровольное согласие родителя или другого законного представителя ребенка на участие в исследовании; возраст ребенка от 6 месяцев до 36 месяцев.

Критерии исключения: Из исследования исключались пациенты в случаях: отказа законных представителей от подписания информированного добровольного об участии в исследовании, вмешательство по экстренным или неотложным показаниям, исходная анемия (принятая в исследовании граница для предоперационной концентрация гемоглобина (Hb) крови составила 100 г/л), возраст младше 6 месяцев или старше 36 месяцев, вес более 15 кг или менее 5 кг, применение гипотермии во время искусственного кровообращения, сочетание врожденных пороков сердца, эпизоды гипоксемии, эпизоды незапланированной гипотензии или нестабильной гемодинамики в периоперационном периоде, заболевания или аномалии урологического спектра.

2.2 Характеристика анестезиологического и перфузиологического обеспечения во время коррекции ВПС

2.2.1 Методика общей анестезии

Анестезиологическое пособие всем детям выполнялось согласно принятому в НИИ КПССЗ алгоритму. За 4 часа до планируемого начала операции отменялось энтеральное питание, за 2 часа исключалось питьё воды. Премедикация не проводилась. При поступлении ребенка в операционную налаживался мониторинг

ЭКГ, АД и SpO_2, после чего выполнялась седация ингаляционным анестетиком – севофлюраном, МАК которого поддерживалась в этом периоде на уровне 0,3-0,5, после чего выполнялась катетеризация периферической вены. Затем, путем введения фентанила в дозе 5 мкг/кг и пропофола в дозе 2 мг/кг, выполнялась индукция анестезии. Миоплегия достигалась за счет введения атракурия безилата в дозе 0,5 мг/кг, после преоксигенации через анестезиологическую маску 100% до достижения EtO_2 90%. В дальнейшем выполнялась интубация трахеи, анестезия до кожного разреза поддерживалась севофлюраном с МАК на уровне 0,5-0,7, в правую внутреннюю яремную вену устанавливался центральный венозный катетер, катетеризировались правая лучевая артерия, в мочевой пузырь устанавливался катетер Фолея, к которому подсоединялся трехходовый кран с инфузионной магистралью. За 30 минут до кожного разреза вводился цефуроксим в дозе 50 мг/кг, согласно локальному протоколу НИИ КПССЗ по периоперационной антибиотикопрофилактике. За минуту до кожного разреза вводился фентанил в дозе 10 мкг/кг, повторные введения которого в дозе 5 мкг/кг осуществлялись с интервалом в 30 минут до окончания операции, МАК севофлюрана после начала операции поддерживался на уровне 0,7-1,1. С целью ингаляционной анестезии и ИВЛ использовался наркозно-дыхательный аппарат Maquet Flow-I, ИВЛ осуществлялась в режиме полузакрытого контура с параметрами вентиляции, соответствующими концепции безопасной ИВЛ и минимально достаточными для поддержания нормовентиляции и нормоксемии по данным мониторинга газового состава артериальной крови. Мониторинг показателей витальных функций осуществлялся на всем протяжении операции и включал ЭКГ, АД (инвазивным методом и с помощью манжеты), ЦВД, SpO_2, ректальную и назофарингеальную термометрию, $EtCO_2$, NIRS головного мозга, темп диуреза.

2.2.2 Методика искусственного кровообращения

Искусственное кровообращение осуществлялось в соответствии с принятым в НИИ КПССЗ алгоритмом. Применялся аппарат искусственного кровообращения Maquet HL 20, оксигенатор Terumo Fx 05 Baby с соответствующим набором магистралей для экстракорпоральной циркуляции крови, устройство для кровяной и кристаллоидной кардиоплегии Sorin, Устройство для удаления жидкости из крови (гемоконцентратор) Kewei, вариант исполнения: Kw300. Объем первичного заполнения состоял из 2000 ЕД гепарина, 15% раствора маннитола в дозе 0,25 г/кг, 5% раствора гидрокарбоната натрия 40 мл и полиионного раствора (Фриостерин) до 280 мл. По команде оперирующего хирурга внутривенно вводился гепарин из расчета 350 ЕД/кг, Искусственное кровообращение начинали по достижению ВАС 490 секунд. Перфузия осуществлялась исходя из расчета на значение сердечного индекса 3,0 л/м^2/мин в условиях нормотермии, нормовентиляции и нормоксемии по данным мониторинга газового состава крови.

Стратегия рестриктивной трансфузии:

Отслеживалась мозговая тканевая оксигенация с помощью датчиков для спектроскопии в ближнем инфракрасном спектре (NIRS-мониторинг) на устройстве INVOS, Medtronic. Адекватность доставки кислорода тканям оценивалась по степени экстракции кислорода, исходя из показателей SaO2 и SvO2, и динамики лактата. При снижении значений NIRS менее 55% или SvO2 менее 60% применялась интраоперационная трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови из расчета 5 мл/кг, при недостаточном эффекте трансфузия повторялась в том же объеме до достижения указанных показателей доставки кислорода тканям.

Кардиоплегия осуществлялась раствором Кустодиол из расчета 30 мл/кг в течение 8 минут антеградно, при непрерывном мониторинге давления в корне аорты. Кардиоплегический раствор поступал в кардиотомный резервуар за счет аспирации из коронарного синуса. На всем протяжении искусственного кровообращения осуществлялась процедура ультрафильтрации нулевого баланса.

В течение всего периода искусственного кровообращения осуществлялся мониторинг показателей витальных функций и кислотно-основного состояния крови.

После снятия зажима с аорты всем пациентам рутинно начиналась инфузия эпинефрина в дозе 0,05 мкг/кг/мин до получения данных трансторакальной эхокардиографии, которая выполнялась сразу при поступлении в отделение интенсивной терапии. При значениях фракции выброса левого желудочка близких к 50%, начиналась параллельная инфузия допамина в дозе 5 мкг/кг/мин.

При завершении искусственного кровообращения выполнялась модифицированная ультрафильтрация с последующей вакуумной ультрафильтрацией и аутотрансфузией перфузата, согласно запатентованной в НИИ КПССЗ кровосберегающей технологии.

2.3 Послеоперационный менеджмент

При завершении операции дети подключались к транспортному аппарату ИВЛ и монитору и транспортировались в отделение анестезиологии и реанимации. В послеоперационном периоде производилась почасовая фиксация АД, ЭКГ, SpO_2, ЦВД, темпа диуреза. Оценивались температура тела, кислотно-основное состояние и газовый состав крови, коагулограмма, выполнялся подсчет промежуточного и суточного гидробаланса. Всем детям выполнялась экстубация трахеи по показаниям.

2.4 Методология исследования

Объем клинико-лабораторной диагностики включал оценку клинического и биохимического анализов крови в динамике (накануне операции, через 16 часов после операции), клинического анализа мочи через 16 часов после операции, оценку темпа почасового диуреза в первые послеоперационные сутки, оценку концентрации маркеров повреждения почек (NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18) в сыворотке крови моче в трех контрольных точках: через 10 минут после

установки уретрального катетера, перед наложением кожных швов, через 16 часов после окончания операции.

2.4.1 Диагностика повреждения почек

С целью диагностики повреждения почек применялся шкальный метод, основанный на модифицированных критериях KDIGO (Таблица 4), при этом, учитывались оба критерия: концентрация сывороточного креатинина и почасовой темп диуреза.

Таблица 4 – Модифицированные педиатрические критерии KDIGO

Стадия ОПП	Динамика концентрации креатинина сыворотки		Оценка темпа диуреза	
	Неонатальные критерии	Педиатрические критерии	Неонатальные критерии	Педиатрические критерии
1	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 1,5–1,9 раз от исходного уровня в течение 7 дней или повышение более, чем на 26,5 мкмоль/л за 48 часов		0,5 мл/кг/ч – 1 мл/кг/ч в течение 24 часов	0,5 мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 2,0–2,9 раз от исходного уровня		0,3 мл/кг/ч – 0,5 мл/кг/ч в течение 24 часов	0,5 мл/кг/ч в течение 12 часов
3	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 3,0 и более раз от исходного уровня или повышение более, чем на 221,0 мкмоль/л или начало ЗПТ	Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в 3,0 и более раз от исходного уровня или повышение более, чем на 353,6 мкмоль/л или начало ЗПТ или снижение СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м^2	Менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 часов	0,3 мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

2.4.2 Маркеры повреждения почек

Концентрация маркеров повреждения почек в моче позволяет с большей точностью судить о развитии ОПП, чем сывороточная концентрация, а среди маркеров наилучшие результаты чувствительности и специфичности демонстрируют NGAL, IL-18, L-FABP, KIM-1. Кровь пациентов в объеме 2 мл набиралась в пробирки с прокоагулянтом и центрифугировалась при 5000

оборотов в течение 10 минут. Моча пациентов в объеме 2 мл набиралась в стеклянные пробирки, центрифугировалась при 3000 оборотов в течение 5 минут. Супернатант в обоих случаях стерильным образом переливался в микроцентрифужные емкости, в течение 20 минут транспортировался в лабораторию и подвергался заморозке при температуре – 70 ℃ для хранения. Непосредственно перед проведением ИФА образцы размораживались на водяной бане при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с использованием диагностических наборов: NGAL (ELISA Kit for Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), Cloud-Clone Corp., SEB388Hu, Китай), L-FABP (ELISA Kit for Fatty Acid Binding Protein 1, Liver (FABP1), Cloud-Clone Corp., SEB566Hu, Китай), KIM-1 (ELISA Kit for Kidney Injury Molecule 1 (Kim1), Cloud-Clone Corp., SEA785Hu, Китай), IL-18 (ELISA Kit for Interleukin 18 (IL18), Cloud-Clone Corp., SEA064Hu, Китай) в лаборатории отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ.

2.4.3 Статистический анализ

По окончании исследования была сформирована база данных, включавшая деперсонифицированные антрометрические, клинические и лабораторные характеристики каждого ребенка, а также результаты концентраций маркеров в каждой контрольной точке. Для обработки полученных статистических данных использовали пакет программного обеспечения для статистического анализа jamovi версии 2.7.8.0. Уровень значимости для признания различий достоверными был принят на уровне p=0,05. Для расчета объема выборки применялась Кокрейновская формула n = (t2×P×Q)/e2, где t — значение критерия Стьюдента для заданного уровня значимости (при принятой в исследовании p=0,05 соответствует 1,96), e — допустимая ошибка в процентах (принята за 10%), P — процент случаев с изучаемым признаком (принята за 30,0%), Q — процент случаев без изучаемого признака (принята за 70,00%). Согласно расчету,

статистическая мощность будет достигнута при включении в исследование 80 пациентов.

Ввиду того, что распределение большинства данных не являлось нормальным, (критерий Шапиро—Уилка, $p < 0,05$), применяли непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего квартилей (Q3). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка частоты развития острого повреждения почек и предоперационные характеристики пациентов

Среди 67 пациентов ОПП развилось в 20 случаях (29,85%). В 19 случаях почечная дисфункция соответствовала KDIGO 1 степени, у одного ребенка была достигнута KDIGO 2 степени.

Предоперационные антропометрические и лабораторные показатели детей, включенных в исследование, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Предоперационные характеристики пациентов

Показатель	Медиана	Q1	Q3
Рост, см	73	65.5	82
Вес, кг	8.7	6.95	11.15
ППТ, $м^2$	0.411	0.345	0.488
Возраст на момент операции, мес	11	7	19.5
Креатинин исходный, мкмоль/л	27	22.5	33
СКФ исходная, мл/мин/1.73$м^2$	100.767	87.7	117.872
Эритроциты исходный уровень, $1/10^{12}$	4.5	4.2	4.695
Нейтрофилы, исходный уровень, %	23.9	17.9	34.1
Лимфоциты, исходный уровень, %	64.6	53.2	70.6
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	0.368	0.254	0.654
Гемоглобин исходный уровень, г/л	119	112	125.5
Гематокрит исходный уровень, %	35.3	32.9	37.2

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКФ рассчитывалась по прикроватной формуле Шварца: СКФ=k*Рост(см)/Креатинин(мкмоль/л). Принято значение k=0.413. Площадь поверхности тела рассчитана по формуле Дюбуа и Дюбуа. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс рассчитывался как прямое соотношение абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов в клиническом анализе крови.

Сравнительный анализ значимости различий предоперационных показателей двух групп (с ОПП и без ОПП) представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ групп по предоперационным показателям

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
Рост, см	Без ОПП	47	78 (70-85)	<0.001
	ОПП	20	67 (60-70.5)	
Вес, кг	Без ОПП	47	9.4 (7.95-12.2)	0.001
	ОПП	20	7.05 (5.65-8.2)	
ППТ, $м^2$	Без ОПП	47	0.438 (0.384-0.54)	0.001
	ОПП	20	0.345 (0.29-0.393)	
Возраст на момент операции, мес	Без ОПП	47	15 (9-26)	<0.001
	ОПП	20	5.5 (3.75-10)	
Креатинин исходный, мкмоль/л	Без ОПП	47	29 (25-35.5)	<0.001
	ОПП	20	21.5 (18-25)	
СКФ исходная, мл/мин/1.73$м^2$	Без ОПП	47	94.926 (82.801-109.53)	0.001
	ОПП	20	119.488 (103.424-139.257)	
Эритроциты исходный уровень, $1/10^{12}$	Без ОПП	47	4.56 (4.35-4.755)	0.004
	ОПП	20	4.2 (4.008-4.558)	
Нейтрофилы исходный уровень, %	Без ОПП	47	26.9 (18.7-36.45)	0.01
	ОПП	20	18.55 (16.1-25.425)	
Лимфоциты исходный уровень, %	Без ОПП	47	62.2 (49.8-69.45)	0.168
	ОПП	20	66.2 (59.7-72.975)	
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	Без ОПП	47	0.43 (0.266-0.696)	0.02
	ОПП	20	0.265 (0.216-0.419)	
Гемоглобин исходный уровень, г/л	Без ОПП	47	121 (116.5-126.5)	0.022
	ОПП	20	113 (106-120.75)	
Гематокрит исходный уровень, %	Без ОПП	47	36 (34.6-37.4)	0.002
	ОПП	20	33.5 (31.825-34.975)	

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Как следует из таблицы, дети, у которых в послеоперационном периоде развилось ОПП, были статистически значимо младше, следовательно, имели более низкие вес, рост и площадь поверхности тела; характеризовались значимо более низкой концентрацией креатинина в сыворотке крови и более высокой СКФ до операции. Неочевидный и полностью противоположный взрослой практике вывод может быть объяснен тем, что у детей из группы ОПП более низкий уровень креатинина и более высокая СКФ лишь отражают меньший вес и возраст пациентов с ОПП.

Также необходимо отметить статистически значимую разницу между группами детей с ОПП и без ОПП по исходному уровню гемоглобина и

гематокрита в пользу более низких показателей в группе с ОПП, что характерно для более младших детей - физиологическая анемия. Значимые различия по качественному составу лейкоцитов между группами могут объяснены тем, что в группе детей с ОПП соотношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов находится дальше от времени наступления так называемого второго перекреста лейкоцитарной формулы.

Таким образом, принципиальным предоперационным отличием детей из группы ОПП является более младший возраст на момент операции. Другие значимо отличающиеся показатели являются или производными от возраста (вес, рост, площадь поверхности тела), или характерны для более младшего возраста (низкая концентрация креатинина, высокая СКФ, физиологическая анемия, удаленность от срока наступления второго перекреста лейкоцитарной формулы).

3.2 Интраоперационные факторы риска развития острого повреждения почек

Таблица 7 – Интраоперационные данные

Показатель	Медиана	Q1	Q3
Длительность искусственного кровообращения, мин	55	44	81
Длительность пережатия аорты, мин	31	22	50.5
Лактат исходное значение, ммоль/л	1	0.8	1.3
Лактат наивысший уровень во время ИК, ммоль/л	1.9	1.6	2.4
PaO_2 исходный уровень, мм рт. ст.	138	114.5	160.5
PaO_2 наименьший уровень во время ИК, мм рт. ст.	135	114.5	174
Hb исходное значение, г/л	103	98	109
Hct исходное значение, %	32	30.1	34
Hb наименьшее значение во время ИК, г/л	76	71	81
Hct наименьшее значение во время ИК, %	24	22	26
Объем трансфузионной среды/вес ребенка, мл/кг	13	4.937	20.43
SvO_2 наименьшее значение во время ИК, %	63	60	65
NIRS наименьшее значение во время ИК, %	71	68	74

Примечание: PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, Hb – концентрация гемоглобина, Hct – уровень гематокрита, SvO_2 – процент насыщение гемоглобина венозной крови кислородом, NIRS – значение мониторинга ближней инфракрасной спектроскопии.

Таблица 7 демонстрирует интраоперационные показатели в исследуемой когорте. Учитывая рестриктивную стратегию применения компонентов донорской крови, отслеживались показатели кислородной емкости крови, транспорта

кислорода и концентрация лактата в крови. Показано, что, манипулируя параметрами перфузии, возможно поддерживать референсные пределы указанных величин, при этом уровень лактата в конце ИК оставался в пределах нормальных значений. В таблице 8 показаны статистические различия между двумя группами в показателях, отслеживаемых интраоперационно.

Таблица 8 – Сравнительный анализ групп по интраоперационным показателям

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
Длительность искусственного кровообращения, мин	Без ОПП	47	54 (42-71.5)	0.023
	ОПП	20	73.5 (52-99.5)	
Длительность пережатия аорты, мин	Без ОПП	47	29 (21-41.5)	0.014
	ОПП	20	38.5 (30.5-60.25)	
Лактат исходное значение, ммоль/л	Без ОПП	47	1.05 (0.825-1.37)	0.099
	ОПП	20	0.9 (0.7-1.1)	
Лактат наивысший уровень во время ИК, ммоль/л	Без ОПП	47	1.9 (1.6-2.4)	0.994
	ОПП	20	1.9 (1.6-2.4)	
PaO_2 исходный уровень, мм рт. ст.	Без ОПП	47	139 (117-162)	0.568
	ОПП	20	133 (114.25-141.75)	
PaO_2 наименьший уровень во время ИК, мм рт. ст.	Без ОПП	47	140 (120-174)	0.528
	ОПП	20	123 (100.025-181.75)	
Hb исходное значение, г/л	Без ОПП	47	104 (99-112.5)	0.046
	ОПП	20	100 (88-107)	
Hct исходное значение, %	Без ОПП	47	32 (30.725-34.8)	0.059
	ОПП	20	31 (27.1-33.2)	
Hb наименьшее значение во время ИК, г/л	Без ОПП	47	78 (72-83)	0.058
	ОПП	20	72 (69-75.5)	
Hct наименьшее значение во время ИК, %	Без ОПП	47	24.2 (22.1-26)	0.041
	ОПП	20	23 (21.85-23.65)	
Объем трансфузионной среды/вес ребенка, мл/кг	Без ОПП	47	12 (0-16.08)	0.002
	ОПП	20	20.714 (13.622-43.58)	
SvO_2 наименьшее значение во время ИК, %	Без ОПП	47	63.5 (61-66)	0.023
	ОПП	20	61 (57-63)	
NIRS наименьшее значение во время ИК, %	Без ОПП	47	71 (68.25-74)	0.12
	ОПП	20	69 (63-73)	

Примечание: PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, Hb – концентрация гемоглобина, Hct – уровень гематокрита, SvO_2 – процент насыщение гемоглобина венозной крови кислородом, NIRS – значение мониторинга ближней инфракрасной спектроскопии.

В группе детей с ОПП статистически значимо дольше длился период искусственного кровообращения и пережатия аорты. Группа детей с ОПП

характеризуется более низкими показателями гемоглобина до начала основного этапа операции и наименьшего значения гематокрита во время искусственного кровообращения перед трансфузией. Также перед трансфузией в группе детей с ОПП отмечалась значимо более низкая SvO_2. Несмотря на применение рестриктивного подхода к применению донорских компонентов крови, группы значимо не отличались по показателям лактата крови и мониторинга NIRS головного мозга, что доказывает безопасность концепции. Наконец, еще одним значимым различием между двумя группами явился объем интраоперационно примененных эритроцитсодержащих трансфузионных сред.

Выполнен ROC-анализ для отслеживаемых интраоперационных показателей. Показано, что длительность ИК (AUC 0.685, 95% ДИ 0.535-0.836 Se 0.563, Sp 0.744, точка отсечения 69 мин), p=0.016, и длительность пережатия аорты (AUC 0.698, 95% ДИ 0.549-0.846, Se 0.75, Sp 0.605, точка отсечения 30.5 мин), p = 0.009, а также удельный объем трансфузии AUC 0.719, 95% ДИ 0.560-0.877, Se 0.75, Sp 0.698, точка отсечения 13.763 мл/кг), p=0.006 обладают предиктивной способностью относительно риска развития ОПП.

Таким образом, демонстрируется, что исходная анемия, длительность ИК и пережатия аорты, больший объем трансфузии по результатам корреляционного анализа ассоциированы с повышенным риском развития послеоперационной дисфункции почек у детей.

Наибольшей предиктивной способностью по результатам ROC-анализа обладают длительность ИК и пережатия аорты, а также удельный объем трансфузии.

3.3 Показатели течения послеоперационного периода

Основные показатели течения послеоперационного периода представлены в таблице 9. Для подсчета VI-Score (вазотропно-инотропный индекс) применялась формула VI-S=допамин + (100×эпинефрин), где доза допамина и эпинефрина исчислялись в мкг/кг/мин. Поскольку не применялись другие вазоактивные и/или

инотропные препараты, их слагаемые вырождались в нуль и не оказывали влияния на конечное значение в формуле. VVR-Score (шкала вазоактивно-вентиляционно-ренальных нарушений) подсчитывалась по формуле VVR-Score = VI-S + VI + [(Креатинин$_{\text{наибольшее значение}}$-Креатинин$_{\text{исходное значение}}$) × 10]. Поскольку все дети не имели респираторных показаний для ИВЛ, для всех значение VI (индекс вентиляции) было принято равным нулю. В случаях, когда в послеоперационном периоде не отмечалось значения концентрации сывороточного креатинина, превышающего предоперационный уровень, их разность также принималось равной нулю.

Таблица 9 – Послеоперационные показатели пациентов

Показатель	Медиана	Q1	Q3
Лактат через 16 часов после операции, ммоль/л	1.3	1.1	1.5
Креатинин, наибольшее значение за 7 суток, мкмоль/л	32	29	40
СКФ, наименьшее значение за 7 суток, мл/мин/1.73м^2	82.15	68.35	93.67
Нейтрофилы через 16 часов после операции, %	73.1	63.45	77.65
Лимфоциты через 16 часов после операции, %	17.6	13.7	23.5
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	4.17	2.695	5.71
Hb через 16 часов после операции, г/л	112	104	120
Hct через 16 часов после операции, %	33	30.8	35.2
Шкала VI-Score	5	0	10
Шкала VVR-Score	5	0.283	10.06
Длительность ИВЛ, час	7	3.25	9
Объем полученной жидкости за первые сутки, мл/кг	72.39	56.195	83.89
Длительность нахождения в ОРИТ, час	26	24	48
Длительность госпитализации, сутки	8	5	10

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Hb – концентрация гемоглобина, Hct – уровень гематокрита, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Анализ течения послеоперационного периода в группах детей с послеоперационным ОПП и без него представлен в таблице 10. Дети с почечной дисфункцией характеризовались значимо более высоким уровнем лактата крови через 16 часов после операции, хотя показатель оставался в пределах референсных значений. Закономерно дети из группы ОПП имели значимо более

низкую СКФ. Отсутствие статической значимости по концентрации сывороточного креатинина между группами может быть объяснено возрастной неоднородностью.

Таблица 10 – Сравнительный анализ групп по послеоперационным показателям

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
Лактат через 16 часов после операции, ммоль/л	Без ОПП	47	1.2 (1-1.4)	0.002
	ОПП	20	1.5 (1.35-1.6)	
Креатинин, наибольшее значение за 7 суток, мкмоль/л	Без ОПП	47	31 (27.5-39)	0.135
	ОПП	20	35 (30-43.25)	
СКФ, наименьшее значение за 7 суток, мл/мин/1.73м^2	Без ОПП	47	87.85 (77.5254-104.75)	<0.001
	ОПП	20	67.49 (56.2331-77.84)	
Нейтрофилы через 16 часов после операции, 1/10^9	Без ОПП	47	73.1 (63.75-77.65)	0.995
	ОПП	20	73.9 (63.15-77.75)	
Лимфоциты через 16 часов после операции, 1/10^9	Без ОПП	47	17.9 (13.3-23.5)	0.934
	ОПП	20	16.55 (14.15-23.13)	
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	Без ОПП	47	3.99 (2.6945-5.82)	0.853
	ОПП	20	4.53 (2.7115-5.53)	
Hb через 16 часов после операции, г/л	Без ОПП	47	111 (104-120)	0.451
	ОПП	20	113 (106.75-118.25)	
Hct через 16 часов после операции, %	Без ОПП	47	33 (30.85-35.2)	0.924
	ОПП	20	33.15 (30.8-34.55)	
Шкала VI-Score	Без ОПП	47	0 (0-5)	0.021
	ОПП	20	5 (3.75-10)	
Шкала VVR-Score	Без ОПП	47	1.58 (0.0565-5.9)	<0.001
	ОПП	20	7.6 (5.2755-11.47)	
Длительность ИВЛ, час	Без ОПП	47	6 (3-9)	0.17
	ОПП	20	8 (5-12.5)	
Объем полученной жидкости за первые сутки, мл/кг	Без ОПП	47	69.3 (53.9091-80.96)	0.075
	ОПП	20	81.37 (64.8776-96.3)	
Длительность нахождения в ОРИТ, час	Без ОПП	47	24 (23.5-48)	0.005
	ОПП	20	48 (43.75-84.5)	
Длительность госпитализации, сутки	Без ОПП	47	8 (5-9)	0.088
	ОПП	20	9 (5-11.25)	

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Hb – концентрация гемоглобина, Hct – уровень гематокрита, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Также продемонстрированы значимо более высокие потребность в инотропных препаратах (отражена показателем VI-Score) и прирост уровня

креатинина, закономерно и производный от этих параметров показатель VVR-Score был статистически значимо выше у этих детей. Длительность ИВЛ была сопоставима у детей с ОПП и без послеоперационной почечной дисфункции. Качественный состав лейкоцитов крови и показатели гемоглобина и эритроцитов статически значимо не отличались между исследованными группами. Дети с ОПП значимо дольше находились в ОРИТ, что объясняется более тяжелым течением послеоперационного периода: помимо значимо большей потребности во введении симпатомиметиков, этим детям требовался больший объем внутривенной инфузии, по которому показано близкое к значимому различие между группами.

Для послеоперационных характеристик также выполнен ROC-анализ/ Показано, что концентрация лактата в сыворотке крови через 16 часов после операции (AUC 0.693, 95% ДИ 0.553-0.833, Se 0.938, Sp 0.512, точка отсечения 1.25 ммоль/л), p= 0.0068, и показатель VVR-Score AUC 0.820, 95% ДИ 0.699-0.942, Se 0.75, Sp 0.791, точка отсечения 6.13), p <0.0001 обладают предиктивной способностью относительно риска развития ОПП.

3.4 Сравнительная характеристика маркеров повреждения почек

3.4.1 NGAL

Динамика концентрации NGAL сыворотки крови показана в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации NGAL в сыворотке крови

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
$NGAL_b$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	105.9 (59.945-148.78)	0.316
	ОПП	20	117.9 (58.38-236.3)	
$NGAL_b$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	384.9 (230-565.2)	0.597
	ОПП	20	350.3 (204.5-583.55)	
$NGAL_b$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	441.3 (296.9-620.8)	0.164
	ОПП	20	242.5 (155.475-563.38)	
$NGAL_b$ – 2/ $NGAL_b$ – 1	Без ОПП	47	4.685 (2.24-6.41)	0.312
	ОПП	20	2.351 (1.664-7.38)	
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 2	Без ОПП	47	1.057 (0.583-1.46)	0.962
	ОПП	20	0.997 (0.411-2.17)	
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 1	Без ОПП	47	4.608 (2.047-6.84)	0.201
	ОПП	20	2.52 (1.061-6.25)	

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Наряду с дискретными значениями в каждой контрольной точке, приведены показатели роста или снижения концентрации биомаркера между двумя контрольными точками.

Как видно из таблицы, не было обнаружено статистической значимости для концентрации NGAL сыворотки крови между группами с ОПП и без ОПП.

В таблице 12 приводятся дискретные значения в каждой контрольной точке и динамика концентрации NGAL в моче.

Таблица 12 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации NGAL в моче.

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
$NGAL_u$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	30 (7.627-153.6)	0.895
	ОПП	20	13.33 (10.563-70.92)	
$NGAL_u$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	24.63 (9.214-171.7)	0.837
	ОПП	20	25.295 (8.262-77.8)	
$NGAL_u$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	29.175 (8.12-281.65)	0.774
	ОПП	20	18.16 (9.294-62.4)	
$NGAL_u$ – 2/ $NGAL_u$ – 1	Без ОПП	47	1.247 (0.308-2.58)	0.982
	ОПП	20	0.984 (0.741-1.59)	
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 2	Без ОПП	47	1.111 (0.448-1.77)	0.803
	ОПП	20	0.863 (0.665-1.22)	
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 1	Без ОПП	47	1.238 (0.503-2.7)	0.742
	ОПП	20	0.913 (0.7-1.48)	

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

Определение концентрации NGAL в моче также продемонстрировало отсутствие достоверной разницы концентрации этого биомаркеры у детей с ОПП и без ОПП.

В таблице 13 указаны корреляционные зависимости между концентрацией NGAL в сыворотке крови как в отдельных контрольных точках, так и относительно динамических изменений и максимальной концентрации креатинина.

Таблица 13 – Корреляционный анализ концентрацией NGAL в сыворотке крови с наибольшей концентрацией креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация креатинина в сыворотке
$NGAL_b$ – 1, нг/мл	Rho	0.034
	p-значение	0.786
$NGAL_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.027
	p-значение	0.833
$NGAL_b$ – 3, нг/мл	Rho	-0.181
	p-значение	0.155
$NGAL_b$ – 2/ $NGAL_b$ – 1	Rho	-0.019
	p-значение	0.880
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 2	Rho	-0.236
	p-значение	0.065
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 1	Rho	-0.164
	p-значение	0.202

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Уровень NGAL в сыворотке крови не коррелирует с увеличением концентрации креатинина в сыворотке, хотя установлена близкая к достоверной корреляция динамики концентрации NGAL в 3 точке по отношению ко второй.

Таблица 14 – Корреляционный анализ концентрацией NGAL в моче с наибольшей концентрацией креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация креатинина в сыворотке
$NGAL_u$ – 1, нг/мл	Rho	-0.162
	p-значение	0.200
$NGAL_u$ – 2, нг/мл	Rho	-0.140
	p-значение	0.273
$NGAL_u$ – 3, нг/мл	Rho	-0.232
	p-значение	0.069
$NGAL_u$ – 2/ $NGAL_u$ – 1	Rho	-0.090
	p-значение	0.481
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 2	Rho	-0.288
	p-значение	0.024
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 1	Rho	-0.205
	p-значение	0.113

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

В таблице 14 приведен корреляционный анализ между концентрацией NGAL в моче как в отдельных контрольных точках, так и относительно динамических изменений концентрации и наибольшей концентрацией креатинина.

Демонстрируется, что для концентрации NGAL в моче статистически достоверная корреляция с повышением концентрации сывороточного креатинина обнаружена только для показателя динамики концентрации NGAL в третьей контрольной точке по отношению ко второй. Также стоит отметить близкую к статистической значимости корреляцию концентрации NGAL в третьей контрольной точке с ростом концентрации сывороточного креатинина.

Таблица 15 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией NGAL в сыворотке крови

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$NGAL_b$ – 1, нг/мл	Rho	-0.016
	p-значение	0.899
$NGAL_b$ – 2, нг/мл	Rho	-0.074
	p-значение	0.565
$NGAL_b$ – 3, нг/мл	Rho	-0.161
	p-значение	0.212
$NGAL_b$ – 2/ $NGAL_b$ – 1	Rho	0.012
	p-значение	0.925
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 2	Rho	0.009
	p-значение	0.943
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 1	Rho	-0.061
	p-значение	0.643

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

В таблице 15 приведен корреляционный анализ между удельным объемом интраоперационной трансфузии и концентрации NGAL в сыворотке крови как в отдельных контрольных точках, так и относительно динамических изменений концентрации.

Выявлено отсутствие корреляции между интраоперационной трансфузией и концентрацией NGAL в крови.

В таблице 16 приводится анализ корреляции между интраоперационной трансфузией и концентрацией NGAL в моче в каждой контрольной точке и относительно динамики этого показателя.

Установлено отсутствие статически значимой связи между объемом интраоперационно примененных эритроцитсодержащих компонентов донорской

крови и концентрацией NGAL независимо от исследуемой биожидкости и контрольной точки.

Таблица 16 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией NGAL в моче

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$NGAL_u$ – 1, нг/мл	Rho	-0.071
	p-значение	0.578
$NGAL_u$ – 2, нг/мл	Rho	-0.045
	p-значение	0.731
$NGAL_u$ – 3, нг/мл	Rho	-0.096
	p-значение	0.460
$NGAL_u$ – 2/ $NGAL_u$ – 1	Rho	0.059
	p-значение	0.647
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 2	Rho	-0.097
	p-значение	0.463
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 1	Rho	-0.124
	p-значение	0.344

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

В таблицах 17 и 18 представлены результаты ROC-анализа, отражающие значимость концентрации NGAL в крови и в моче при прогнозировании ОПП.

Таблица 17 – Характеристики ROC-анализа для NGAL в сыворотке крови и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$NGAL_b$ – 1, нг/мл	0.572	0.353	0.864	0.217	179.9
$NGAL_b$ – 2, нг/мл	0.578	0.294	0.773	0.067	577.5
$NGAL_b$ – 3, нг/мл	0.604	1	0.114	0.114	106.9
$NGAL_b$ – 2/ $NGAL_b$ – 1	0.608	0.235	0.841	0.076	7.45
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 2	0.507	0.235	0.932	0.167	2.644
$NGAL_b$ – 3/ $NGAL_b$ – 1	0.602	0.118	0.955	0.072	16.624

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Таблица 18 – Характеристики ROC-анализа для NGAL в моче и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$NGAL_u$ – 1, нг/мл	0.529	0.941	0.273	0.214	7.898
$NGAL_u$ – 2, нг/мл	0.513	0.941	0.159	0.1	5.221
$NGAL_u$ – 3, нг/мл	0.527	1	0.205	0.205	4.47
$NGAL_u$ – 2/ $NGAL_u$ – 1	0.5	0.941	0.273	0.214	0.347
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 2	0.521	0.882	0.273	0.155	0.467
$NGAL_u$ – 3/ $NGAL_u$ – 1	0.528	0.941	0.273	0.214	0.522

Примечание: NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Исходя из результатов ROC-анализа, NGAL в данном исследовании не продемонстрировал способности к предикции риска ОПП у детей.

Таким образом, в данном исследовании показано отсутствие статистически достоверных отличий между группами детей с ОПП и детей без послеоперационной почечной дисфункции по концентрации NGAL. Обнаружена статистически значимая корреляция показателя динамики концентрации NGAL в моче в третьей контрольной точке по отношению ко второй с повышением концентрации креатинина сыворотки крови. Показано отсутствие корреляции концентрации NGAL с объемом примененных интраоперационно трансфузионных сред, а также отсутствие предиктивной способности NGAL относительно риска развития ОПП в любой контрольной точке, независимо от динамики этого показателя и вне зависимости от исследованной биологической жидкости.

3.4.2 L-FABP

Динамика концентрации L-FABP сыворотки крови показана в Таблице 19.

Приводятся дискретные значения в каждой контрольной точке, а также показатели роста или снижения концентрации биомаркера между двумя контрольными точками. Статистически значимой разницы по концентрации L-FABP сыворотки у пациентов с ОПП и без ОПП выявлено не было.

Таблица 19 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации L-FABP в сыворотке крови

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
$LFABP_b$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	0.222 (0.1168-0.372)	0.235
	ОПП	20	0.127 (0.0864-0.291)	
$L\text{-}FABP_b$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	0.369 (0.2831-0.95)	0.612
	ОПП	20	0.46 (0.2369-2.023)	
$L\text{-}FABP_b$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	0.327 (0.1803-0.491)	0.407
	ОПП	20	0.359 (0.1694-1.036)	
$L\text{-}FABP_b$ – 2/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	Без ОПП	47	1.565 (1.0815-4.927)	0.171
	ОПП	20	3.116 (1.2919-12.155)	
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 2	Без ОПП	47	0.689 (0.4059-1.025)	0.635
	ОПП	20	0.536 (0.3231-1.014)	
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	Без ОПП	47	1.183 (1-2.097)	0.256
	ОПП	20	1.488 (0.9147-6.018)	

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

В таблице 20 приводятся дискретные значения в каждой контрольной точке и динамика концентрации L-FABP в моче.

Таблица 20 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации L-FABP в моче

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
$L\text{-}FABP_u$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	0.329 (0.217-0.569)	0.243
	ОПП	20	0.411 (0.289-0.712)	
$L\text{-}FABP_u$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	0.386 (0.22-0.753)	0.009
	ОПП	20	0.952 (0.437-2.84)	
$L\text{-}FABP_u$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	0.362 (0.223-0.628)	0.129
	ОПП	20	0.484 (0.284-0.77)	
$L\text{-}FABP_u$ – 2/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	Без ОПП	47	1.171 (0.811-2.267)	0.039
	ОПП	20	1.546 (1.055-7.552)	
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 2	Без ОПП	47	0.933 (0.7-1.236)	0.014
	ОПП	20	0.606 (0.28-0.813)	
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	Без ОПП	47	1.052 (0.799-1.456)	0.981
	ОПП	20	0.891 (0.762-1.734)	

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

Продемонстрировано, что в группе с ОПП статически достоверно концентрация L-FABP в моче уже во второй контрольной точке была выше. Также достоверно отличались и производные показатели – прирост концентрации L-FABP в моче во второй контрольной точке относительно исходного уровня и более выраженное снижение концентрации в 3 точке относительно второй.

В таблице 21 приведен анализ корреляции концентрации L-FABP в сыворотке крови и наибольшей концентрации креатинина.

Таблица демонстрирует наличие статистически достоверной корреляции между исходным уровнем L-FABP в сыворотке крови и концентрацией сывороточного креатинина, а также наличие близкой к статистической значимости корреляции между концентрацией сывороточного L-FABP во второй контрольной точке к концентрации сывороточного креатинина.

Таблица 21 – Корреляционный анализ концентрации L-FABP в сыворотке крови с наибольшей концентрацией сывороточного креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
L-FABP$_b$ – 1, нг/мл	Rho	0.272
	p-значение	0.028
L-FABP$_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.231
	p-значение	0.067
L-FABP$_b$ – 3, нг/мл	Rho	0.018
	p-значение	0.888
L-FABP$_b$ – 2/ L-FABP$_b$ – 1	Rho	0.009
	p-значение	0.947
L-FABP$_b$ – 3/ L-FABP$_b$ – 2	Rho	-0.168
	p-значение	0.195
L-FABP$_b$ – 3/ L-FABP$_b$ – 1	Rho	-0.159
	p-значение	0.217

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

В таблице 22 приведен анализ корреляции концентрации L-FABP в моче и наибольшей концентрации креатинина. Выявлено отсутствие корреляции концентрации L-FABP в моче с концентрацией сывороточного креатинина в любой контрольной точке. Исходная концентрация L-FABP в моче обладает близкой к статистически достоверной корреляции с повышением концентрации сывороточного креатинина.

Таблица 22 – Корреляционный анализ концентрации L-FABP в моче с наибольшей концентрацией сывороточного креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
L-FABP$_b$ – 1, нг/мл	Rho	0.229
	p-значение	0.069
L-FABP$_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.113
	p-значение	0.379
L-FABP$_b$ – 3, нг/мл	Rho	0.156
	p-значение	0.227
L-FABP$_b$ – 2/ L-FABP$_b$ – 1	Rho	-0.126
	p-значение	0.327
L-FABP$_b$ – 3/ L-FABP$_b$ – 2	Rho	-0.051
	p-значение	0.697
L-FABP$_b$ – 3/ L-FABP$_b$ – 1	Rho	-0.020
	p-значение	0.876

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

Анализ корреляции объема интраоперационной трансфузии донорских эритроцитов и концентрации L-FABP в сыворотке крови представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией L-FABP в сыворотке крови

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$L\text{-}FABP_b$ – 1, нг/мл	Rho	0.110
	p-значение	0.388
$L\text{-}FABP_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.214
	p-значение	0.092
$L\text{-}FABP_b$ – 3, нг/мл	Rho	0.329
	p-значение	0.009
$L\text{-}FABP_b$ – 2/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	Rho	0.193
	p-значение	0.133
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 2	Rho	-0.064
	p-значение	0.627
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	Rho	0.197
	p-значение	0.128

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

Показана корреляция между уровнем L-FABP сыворотки крови через 16 часов после операции и объемом трансфузии. Можно отметить близкую к значимой корреляцию L-FABP сыворотки крови во 2 контрольной точке с интраоперационной трансфузией. Таблица 24 показывает корреляционный анализ между интраоперационной трансфузией и концентрацией L-FABP в моче в зависимости от контрольной точки и динамики концентрации биомаркера.

Таблица 24 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией L-FABP в моче

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$L\text{-}FABP_u$ – 1, нг/мл	Rho	0.149
	p-значение	0.243
$L\text{-}FABP_u$ – 2, нг/мл	Rho	0.352
	p-значение	0.005
$L\text{-}FABP_u$ – 3, нг/мл	Rho	0.017
	p-значение	0.899
$L\text{-}FABP_u$ – 2/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	Rho	0.258
	p-значение	0.043
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 2	Rho	-0.54
	p-значение	<0.001
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	Rho	-0.175
	p-значение	0.18

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

Продемонстрировано наличие корреляционной связи между значением концентрации L-FABP в моче во второй контрольной точке, а также показателями изменений концентрации биомаркера во второй точке относительно первой и в третьей точке относительно второй.

Таблица 25 – Характеристики ROC-анализа для L-FABP в сыворотке крови и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$L\text{-}FABP_b$ – 1, нг/мл	0.657	1	0.023	0.023	0.059
$L\text{-}FABP_b$ – 2, нг/мл	0.515	0.235	0.932	0.167	2.136
$L\text{-}FABP_b$ – 3, нг/мл	0.537	0.235	0.977	0.213	1.118
$L\text{-}FABP_b$ – 2/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	0.605	0.647	0.614	0.261	2.196
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 2	0.54	0.235	0.977	0.213	1.487
$L\text{-}FABP_b$ – 3/ $L\text{-}FABP_b$ – 1	0.586	0.353	0.909	0.262	4.275

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

ROC-анализ предиктивной способности сывороточного L-FABP по отношению к риску развития ОПП для каждой контрольной точки и для динамических показателей концентрации приведен в Таблице 25.

Как видно из таблицы, значение прироста сывороточной концентрации L-FABP во второй контрольной точке относительно исходного уровня, равное 2.196 характеризуется наибольшим AUC 0.612 (95% ДИ 0.454-0.77, Se 0.647, Sp 0.614), однако $p>0.05$, что характеризуется отсутствием диагностической ценности.

В Таблице 26 приведен ROC-анализ предиктивной способности L-FABP в моче по отношению к риску развития ОПП для каждой контрольной точки и для динамических показателей концентрации.

Из таблицы следует, что наибольшей AUC характеризуются значения L-FABP в моче во второй контрольной точке, равное 0.497 нг/мл (AUC 0.702, 95% ДИ 0.560-0.844, Se 0.706, Sp 0.636), $p = 0.0053$, в третьей контрольной точке, равное 0.209 нг/мл (AUC 0.621, 95% ДИ 0.468-0.774, Se 1.0, Sp 0.25), $p=0.1211$, а также изменение концентрации в 0.884 раза во второй контрольной точке по отношению к исходному уровню (AUC 0.667, 95% ДИ 0.518-0.816, Se 0.941, Sp 0.341), $p =0.028$. Таким образом, дискретное значение L-FABP в моче во второй

контрольной точке, равное 0.497 нг/мл и снижение концентрации этого биомаркера в моче в 0.884 раза относительно исходного уровня обладают значимой диагностической ценностью.

Таблица 26 – Характеристики ROC-анализа для L-FABP в моче и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$L\text{-}FABP_u$ – 1, нг/мл	0.585	0.824	0.386	0.21	0.272
$L\text{-}FABP_u$ – 2, нг/мл	0.702	0.706	0.636	0.342	0.497
$L\text{-}FABP_u$ – 3, нг/мл	0.621	1	0.25	0.25	0.209
$L\text{-}FABP_u$ – 2/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	0.667	0.941	0.341	0.282	0.884
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 2	0.705	0.941	0.114	0.055	0.174
$L\text{-}FABP_u$ – 3/ $L\text{-}FABP_u$ – 1	0.503	0.353	0.773	0.126	1.544

Примечание: L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа

Таким образом, в данном исследовании показано отсутствие достоверных различий для концентрации L-FABP в крови между группами детей с ОПП и детей без послеоперационной почечной дисфункции.

Продемонстрирована статистически достоверная корреляция исходного уровня L-FABP в сыворотке крови и близкая к статистически достоверной корреляция исходной концентрации этого биомаркера в моче с повышением концентрации сывороточного креатинина. Для второй и третьей контрольных точек, а также для показателей динамики концентрации L-FABP вне зависимости от исследуемой биожидкости корреляции не обнаружено.

В то же время, обнаружено статистически достоверное различие по концентрации L-FABP в моче: изолированно во второй контрольной точке, во второй контрольной точке относительно исходного уровня и более выраженное снижение концентрации в 3 точке относительно второй.

Также показана корреляция концентрации L-FABP в крови в третьей контрольной точке и L-FABP в моче во второй контрольной точке, а также динамики его концентрации в моче во второй контрольной точке относительно

первой и в третьей контрольной точке по отношению ко второй с интраоперационной трансфузией.

Определена диагностическая ценность концентрации L-FABP в моче во второй контрольной точке, равной 0.497 нг/мл (AUC 0.702, 95% ДИ 0.560-0.844, Se 0.706, Sp 0.636, p = 0.0053) и снижение концентрации этого биомаркера в моче в 0.884 раза относительно исходного уровня (AUC 0.667, 95% ДИ 0.518-0.816, Se 0.941, Sp 0.341, p =0.028) по отношению к риску развития ОПП у детей в послеоперационном периоде.

3.4.3 KIM-1

Динамика концентрации KIM-1 сыворотки крови показана в Таблице 27. Наряду с дискретными значениями в каждой контрольной точке, приведены показатели роста или снижения концентрации биомаркера между двумя контрольными точками. Как следует из таблицы, не было обнаружено статистической значимости для концентрации KIM-1 сыворотки крови между группами с ОПП и без ОПП.

Таблица 27 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации KIM-1 в сыворотке крови

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	P
KIM-1_b – 1, нг/мл	Без ОПП	47	184.9 (47.065-730.18)	0.599
	ОПП	20	100.6 (47.355-487.45)	
KIM-1_b – 2, нг/мл	Без ОПП	47	227.7 (67.49-752.1)	0.537
	ОПП	20	233.9 (48.61-414.55)	
KIM-1_b – 3, нг/мл	Без ОПП	47	205.9 (66.28-789.3)	0.698
	ОПП	20	244.95 (55.575-590.88)	
KIM-1_b – 2/ KIM-1_b – 1	Без ОПП	47	1.419 (0.993-1.82)	0.709
	ОПП	20	1.472 (0.887-2.19)	
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 2	Без ОПП	47	0.956 (0.767-1.29)	0.942
	ОПП	20	1.013 (0.698-1.34)	
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 1	Без ОПП	47	1.276 (0.712-1.77)	0.67
	ОПП	20	1.329 (0.864-2)	

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

Таблица 28 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации KIM-1 в моче

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	P
KIM-1_u – 1, нг/мл	Без ОПП	47	282.6 (104.9-453.9)	0.304
	ОПП	20	203.3 (105.12-298.8)	
KIM-1_u – 2, нг/мл	Без ОПП	47	52.33 (38.86-78.9)	0.518
	ОПП	20	60.09 (48.12-70.178)	
Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
KIM-1_u – 3, нг/мл	Без ОПП	47	401.75 (215.7-859.925)	0.223
	ОПП	20	534.95 (367.475-1068.575)	
KIM-1_u – 2/ KIM-1_u – 1	Без ОПП	47	0.229 (0.115-0.503)	0.138
	ОПП	20	0.415 (0.21-0.545)	
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 2	Без ОПП	47	7.343 (3.66-18.566)	0.59
	ОПП	20	8.733 (4.621-16.526)	
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 1	Без ОПП	47	1.802 (0.883-2.998)	0.196
	ОПП	20	2.431 (1.22-6.512)	

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

В таблице 28 приводятся дискретные значения в каждой контрольной точке и динамика концентрации KIM-1 в моче. Для концентрации KIM-1 в моче между группами с ОПП и без ОПП также не было обнаружено статистически достоверных отличий вне зависимости от контрольной точки и динамики концентрации биомаркера.

Таблица 29 – Корреляционный анализ концентрации KIM-1 в сыворотке крови и наивысшей концентрации креатинина.

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
KIM-1_b – 1, нг/мл	Rho	-0.252
	p-значение	0.042
KIM-1_b – 2, нг/мл	Rho	-0.213
	p-значение	0.090
KIM-1_b – 3, нг/мл	Rho	-0.222
	p-значение	0.081
KIM-1_b – 2/ KIM-1_b – 1	Rho	0.256
	p-значение	0.043
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 2	Rho	-0.126
	p-значение	0.333
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 1	Rho	0.111
	p-значение	0.391

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

В таблице 29 приведен анализ корреляции концентрации KIM-1 в сыворотке крови и наивысшей концентрации сывороточного креатинина. Исходный уровень KIM-1 в сыворотке крови статистически значимо коррелирует с повышением концентрации сывороточного креатинина.

В таблице 30 приведен анализ корреляции концентрации KIM-1 в сыворотке крови и наивысшей концентрации сывороточного креатинина.

Как следует из таблицы, отсутствует корреляция между концентрацией KIM-1 в моче в любой контрольной точке и применительно к показателям динамики концентрации этого биомаркера с повышением концентрации сывороточного креатинина.

Таблица 30. Корреляционный анализ концентрации KIM-1 в сыворотке крови и наивысшей концентрации креатинина.

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
KIM-1_b – 1, нг/мл	Rho	-0.025
	p-значение	0.845
KIM-1_b – 2, нг/мл	Rho	-0.038
	p-значение	0.769
KIM-1_b – 3, нг/мл	Rho	-0.082
	p-значение	0.528
Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
KIM-1_b – 2/ KIM-1_b – 1	Rho	0.037
	p-значение	0.775
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 2	Rho	-0.061
	p-значение	0.638
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 1	Rho	-0.056
	p-значение	0.665

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

В таблице 31 приведен анализ корреляции удельного объема примененных интраоперационно донорских эритроцитов и концентрации KIM-1 в сыворотке крови.

Из таблицы следует, что для сывороточной концентрации KIM-1 не было обнаружено корреляционной связи с объемом трансфузии. Можно отметить близкую к значимой корреляцию показателей динамики концентрации биомаркера

в третьей контрольной точке относительно второй и в третьей контрольной точке относительно первой.

Таблица 31 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией KIM-1 в сыворотке крови

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
KIM-1_b – 1, нг/мл	Rho	-0.027
	p-значение	0.834
KIM-1_b – 2, нг/мл	Rho	0.032
	p-значение	0.806
KIM-1_b – 3, нг/мл	Rho	0.051
	p-значение	0.694
KIM-1_b – 2/ KIM-1_b – 1	Rho	0.05
	p-значение	0.697
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 2	Rho	0.251
	p-значение	0.053
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 1	Rho	0.244
	p-значение	0.059

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

В таблице 32 показан корреляционный анализ удельного объема интраоперационной трансфузии и концентрации KIM-1 в моче.

Таблица 32 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией KIM-1 в моче.

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
KIM-1_u – 1, нг/мл	Rho	-0.108
	p-значение	0.4
KIM-1_u – 2, нг/мл	Rho	0.056
	p-значение	0.665
KIM-1_u – 3, нг/мл	Rho	0.163
	p-значение	0.211
KIM-1_u – 2/ KIM-1_u – 1	Rho	0.106
	p-значение	0.413
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 2	Rho	0.138
	p-значение	0.294
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 1	Rho	0.174
	p-значение	0.18

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

Из таблицы следует, что для концентрации KIM-1 в моче не было обнаружено корреляционной связи с объемом трансфузии ни для дискретных показателей, ни для показателей, отражающих динамику концентрации биомаркера.

Таблица 33 – Характеристики ROC-анализа для KIM-1 в сыворотке крови и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
KIM-1_b – 1, нг/мл	0.504	0.765	0.341	0.106	55.89
KIM-1_b – 2, нг/мл	0.555	1	0.068	0.068	21.805
KIM-1_b – 3, нг/мл	0.556	1	0.045	0.045	11.695
KIM-1_b – 2/ KIM-1_b – 1	0.515	0.471	0.682	0.152	1.622
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 2	0.507	0.176	0.955	0.131	1.873
KIM-1_b – 3/ KIM-1_b – 1	0.531	0.706	0.477	0.183	1.211

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

Таблица 34 – Характеристики ROC-анализа для KIM-1 в моче и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
KIM-1_u – 1, нг/мл	0.541	0.882	0.25	0.132	85.07
KIM-1_u – 2, нг/мл	0.59	0.941	0.364	0.305	43.655
KIM-1_u – 3, нг/мл	0.595	0.765	0.455	0.219	350.45
KIM-1_u – 2/ KIM-1_u – 1	0.599	0.647	0.591	0.238	0.255
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 2	0.545	0.706	0.523	0.229	7.793
KIM-1_u – 3/ KIM-1_u – 1	0.599	0.588	0.614	0.202	2.268

Примечание: KIM-1 – молекула почечного повреждения-1

В таблицах 33 и 34 приводятся результаты ROC-анализов, оценивающих способность выступать в качестве предиктора развития ОПП у детей, для сывороточной концентрации KIM-1 и концентрации KIM-1 в моче соответственно, а также оценивается эта способность для показателей динамики концентрации KIM-1 в этих биологических средах.

Как следует из таблиц 33 и 34, оценка концентрации KIM-1 в крови и в моче не продемонстрировала статистически значимой способности предсказывать риск развития ОПП у детей.

Таким образом, в данном исследовании показано отсутствие статистически достоверных отличий между группами детей с ОПП и детей без послеоперационной почечной дисфункции по концентрации KIM-1,

статистически значимая корреляция концентрации KIM-1 с повышением концентрации креатинина сыворотки крови обнаружена только для исходного уровня биомаркера в сыворотке крови. Демонстрируется отсутствие корреляции концентрации KIM-1 с объемом примененных интраоперационно трансфузионных сред, а также отсутствие предиктивной способности KIM-1 относительно риска развития ОПП в любой контрольной точке, независимо от динамики этого показателя и вне зависимости от исследованной биологической жидкости.

3.4.4 IL-18

Динамика концентрации IL-18 сыворотки крови показана в Таблице 35. Помимо значений в каждой контрольной точке, приведены показатели динамики концентрации биомаркера между двумя контрольными точками. Как видно из таблицы, не было обнаружено статистической значимости для концентрации IL-18 сыворотки крови между группами с ОПП и без ОПП.

Таблица 35 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации IL-18 в сыворотке крови

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
IL-18$_b$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	3.671 (2.579-7.21)	0.914
	ОПП	20	4.659 (2.514-5.78)	
IL-18$_b$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	4.502 (2.064-8.24)	0.212
	ОПП	20	6.03 (3.931-9.26)	
IL-18$_b$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	3.518 (2.408-6.62)	0.241
	ОПП	20	5.495 (2.978-7.4)	
IL-18$_b$ – 2/ IL-18$_b$ – 1	Без ОПП	47	0.811 (0.464-2.39)	0.183
	ОПП	20	1.565 (0.692-3.67)	
IL-18$_b$ – 3/ IL-18$_b$ – 2	Без ОПП	47	0.81 (0.389-1.44)	0.879
	ОПП	20	0.653 (0.475-1.14)	
IL-18$_b$ – 3/ IL-18$_b$ – 1	Без ОПП	47	0.758 (0.491-1.58)	0.185
	ОПП	20	1.619 (0.573-3.4)	

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

В таблице 36 приводятся дискретные значения в каждой контрольной точке и динамика концентрации IL-18 в моче.

Из таблицы следует, что по концентрации IL-18 в моче группы также достоверно не отличались.

Таблица 36 – Сравнительный анализ групп по динамике концентрации IL-18 в моче

Показатель	Группа	N	Медиана (Q1-Q3)	p
IL-18$_u$ – 1, нг/мл	Без ОПП	47	8.907 (7.104-11.71)	0.163
	ОПП	20	11.54 (7.193-15.02)	
IL-18$_u$ – 2, нг/мл	Без ОПП	47	11.83 (8.597-15.17)	0.123
	ОПП	20	11.55 (9.553-37.96)	
IL-18$_u$ – 3, нг/мл	Без ОПП	47	9.111 (7.142-11.31)	0.871
	ОПП	20	8.117 (6.604-14.49)	
IL-18$_u$ – 2/ IL-18$_u$ – 1	Без ОПП	47	1.242 (0.941-1.54)	0.654
	ОПП	20	1.358 (0.916-2.56)	
IL-18$_u$ – 3/ IL-18$_u$ – 2	Без ОПП	47	0.846 (0.559-1.09)	0.179
	ОПП	20	0.647 (0.191-1.12)	
IL-18$_u$ – 3/ IL-18$_u$ – 1	Без ОПП	47	0.961 (0.783-1.37)	0.682
	ОПП	20	0.927 (0.635-1.36)	

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

В таблице 37 показан корреляционный анализ концентрации IL-18 в сыворотке крови и наибольшей концентрации креатинина.

Таблица 37 – Корреляционный анализ концентрации IL-18 в сыворотке крови и наибольшей концентрации креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
IL-18$_b$ – 1, нг/мл	Rho	0.213
	p-значение	0.089
IL-18$_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.189
	p-значение	0.134
IL-18$_b$ – 3, нг/мл	Rho	-0.133
	p-значение	0.300
IL-18$_b$ – 2/ IL-18$_b$ – 1	Rho	-0.031
	p-значение	0.812
IL-18$_b$ – 3/ IL-18$_b$ – 2	Rho	-0.264
	p-значение	0.040
IL-18$_b$ – 3/ IL-18$_b$ – 1	Rho	-0.248
	p-значение	0.052

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

Как следует из таблицы, динамические показатели концентрации IL-18 в сыворотке крови в третьей контрольной точке по отношению ко второй и в третьей контрольной точке по отношению к исходному уровню показали наличие статистически достоверной и близкой к статистически достоверной корреляцию с повышением концентрации креатинина сыворотки крови соответственно. Близка к достоверной корреляция исходной корреляции концентрации IL-18 сыворотки крови с концентрацией сывороточного креатинина.

В таблице 38 показан корреляционный анализ концентрации IL-18 в моче и наибольшей концентрации креатинина.

Из таблицы следует, что концентрация IL-18 в моче в третьей контрольной точке коррелирует с концентрацией сывороточного креатинина. Для остальных показателей корреляции не обнаружено.

Таблица 38 – Корреляционный анализ концентрации IL-18 в моче и наибольшей концентрации креатинина

Биомаркер	Статические величины	Концентрация сывороточного креатинина
$IL\text{-}18_u$ – 1, нг/мл	Rho	-0.150
	p-значение	0.237
$IL\text{-}18_u$ – 2, нг/мл	Rho	-0.179
	p-значение	0.161
$IL\text{-}18_u$ – 3, нг/мл	Rho	-0.284
	p-значение	0.025
$IL\text{-}18_u$ – 2/ $IL\text{-}18_u$ – 1	Rho	0.049
	p-значение	0.704
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 2	Rho	0.006
	p-значение	0.966
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 1	Rho	-0.050
	p-значение	0.703

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

Таблица 39 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией IL-18 в сыворотке крови

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$IL\text{-}18_b$ – 1, нг/мл	Rho	-0.081
	p-значение	0.526
$IL\text{-}18_b$ – 2, нг/мл	Rho	0.138
	p-значение	0.282
$IL\text{-}18_b$ – 3, нг/мл	Rho	-0.090
	p-значение	0.489
Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$IL\text{-}18_b$ – 2/ $IL\text{-}18_b$ – 1	Rho	0.163
	p-значение	0.206
$IL\text{-}18_b$ – 3/ $IL\text{-}18_b$ – 2	Rho	-0.158
	p-значение	0.228
$IL\text{-}18_b$ – 3/ $IL\text{-}18_b$ – 1	Rho	0.067
	p-значение	0.610

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

В таблице 39 показан корреляционный анализ удельного объема интраоперационной трансфузии и концентрации IL-18 в сыворотке крови. Из таблицы следует, что для сывороточной концентрации IL-18 не было обнаружено корреляционной связи с объемом трансфузии.

В таблице 40 показан корреляционный анализ удельного объема интраоперационной трансфузии и концентрации IL-18 в моче.

Таблица 40 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией IL-18 в моче

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
$IL\text{-}18_u$ – 1, нг/мл	Rho	0.197
	p-значение	0.122
$IL\text{-}18_u$ – 2, нг/мл	Rho	0.290
	p-значение	0.022
$IL\text{-}18_u$ – 3, нг/мл	Rho	0.056
	p-значение	0.666
$IL\text{-}18_u$ – 2/ $IL\text{-}18_u$ – 1	Rho	0.108
	p-значение	0.403
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 2	Rho	-0.253
	p-значение	0.052
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 1	Rho	-0.065
	p-значение	0.619

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

Выявлено, что для концентрации IL-18 в моче во второй контрольной точке была обнаружена статистически значимая корреляция с объемом трансфузии. Можно отметить близкую к значимой корреляцию показателей динамики концентрации биомаркера в 3 точке относительно 2 контрольной точки.

Таблица 41 – Характеристики ROC-анализа для IL-18 в сыворотке крови и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$IL\text{-}18_b$ – 1, нг/мл	0.524	0.529	0.659	0.189	4.633
$IL\text{-}18_b$ – 2, нг/мл	0.568	0.882	0.341	0.223	3.598
$IL\text{-}18_b$ – 3, нг/мл	0.569	0.706	0.545	0.251	3.872
$IL\text{-}18_b$ – 2/ $IL\text{-}18_b$ – 1	0.595	0.765	0.409	0.174	0.68
$IL\text{-}18_b$ – 3/ $IL\text{-}18_b$ – 2	0.513	0.882	0.273	0.155	0.4
$IL\text{-}18_b$ – 3/ $IL\text{-}18_b$ – 1	0.61	0.471	0.818	0.289	1.852

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

ROC-анализ предиктивной способности сывороточного IL-18 по отношению к риску развития ОПП для каждой контрольной точки и для динамических показателей концентрации приведен в Таблице 41.

Значение прироста сывороточной концентрации Il-18 в третьей контрольной точке относительно исходного уровня, равное 1.852 характеризуется наибольшим AUC 0.61 (95% ДИ 0.429-0.790, Se 0.471, Sp 0.818), однако p>0.05, что характеризуется отсутствием диагностической ценности.

ROC-анализ предиктивной способности IL-18 в моче по отношению к риску развития ОПП для каждой контрольной точки и для динамических показателей его концентрации приведен в Таблице 42.

Таблица 42 – Характеристики ROC-анализа для IL-18 в моче и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена	Точка отсечения
$IL\text{-}18_u$ – 1, нг/мл	0.598	0.471	0.886	0.357	13.015
$IL\text{-}18_u$ – 2, нг/мл	0.639	0.412	0.955	0.366	19.195
$IL\text{-}18_u$ – 3, нг/мл	0.513	0.412	0.75	0.162	11.305
$IL\text{-}18_u$ – 2/ $IL\text{-}18_u$ – 1	0.548	0.294	0.909	0.203	2.633
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 2	0.612	0.118	0.977	0.095	3.155
$IL\text{-}18_u$ – 3/ $IL\text{-}18_u$ – 1	0.535	0.235	0.955	0.19	2.547

Примечание: Il-18 – интерлейкин-18

Из таблицы следует, что значение концентрации Il-18 во второй контрольной точке, равное 19.195, характеризуется наибольшей AUC 0.639 (95% ДИ 0.461-0.817, Se 0.419, Sp 0.955), однако p>0.05, что характеризуется отсутствием диагностической ценности.

Таким образом, в данном исследовании показано отсутствие статистически достоверных отличий между группами детей с ОПП и детей без послеоперационной почечной дисфункции по концентрации IL-18. Показана корреляция показателей динамики концентрации IL-18 в сыворотке крови в третьей контрольной точке по отношению ко второй и концентрации IL-18 в моче в третьей контрольной точке с концентрацией сывороточного креатинина. Показана слабая предиктивная способность IL-18 относительно риска развития

ОПП в любой контрольной точке, независимо от динамики этого показателя и вне зависимости от исследованной биологической жидкости. Стоит отметить, что для концентрации IL-18 в моче во второй контрольной точке была обнаружена статистически значимая корреляция с объемом трансфузии, также выявлена близкая к значимой корреляция с трансфузией показателя динамики концентрации биомаркера в третьей контрольной точке относительно второй контрольной точки.

Подводя итог роли измерения концентрации биомаркеров повреждения почек в данном исследовании, можно сказать, что дети с ОПП и без почечной дисфункции статистически значимо отличались по концентрации L-FABP в моче. Показана корреляция сывороточных концентраций L-FABP, KIM-1 и IL-18 с повышением концентрации сывороточного креатинина, а также корреляция концентраций NGAL и IL-18 в моче с концентрацией сывороточного креатинина. Корреляционный анализ концентрации маркеров повреждения почек с удельным объемом интраоперационной трансфузии показал наличие такой связи для L-FABP в крови, L-FABP и IL-18 в моче. Оценка предиктивной способности биомаркеров повреждения почек относительно риска развития ОПП показала наличие таковой для концентрации L-FABP в моче.

3.5 Оценка роли трансфузии в развитии острого повреждения почек

Из обнаруженных в исследовании факторов риска развития ОПП (младший возраст на момент операции, а также меньшие вес, рост, площадь поверхности тела, исходная анемия, длительности ИК и пережатия аорты, больший объем трансфузии), применение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови представляется наиболее доступным модификации фактором, в связи с чем в таблице 43 суммированы статистически значимые результаты корреляционного анализа удельного объема трансфузионной среды с периоперационными показателями. Удельный объем трансфузиионной среды определялся как суммарный объем использованных донорских эритроцитов за время операции, поделенный на вес ребенка.

Таблица 43 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с периоперационными показателями

Показатель	Статические величины	Отношение к удельному объему трансфузионной среды
Рост, см	Rho	-0.809
	p-значение	<0.001
Вес, кг	Rho	-0.836
	p-значение	<0.001
ППТ, $м^2$	Rho	-0.851
	p-значение	<0.001
Возраст на момент операции, мес	Rho	-0.783
	p-значение	<0.001
Длительность искусственного кровообращения, мин	Rho	0.340
	p-значение	0.005
Длительность пережатия аорты, мин	Rho	0.351
	p-значение	0.004
$Креатинин_{наибольшее\ значение}$/ $Креатинин_{исходное\ значение}$	Rho	0.404
	p-значение	<0.001
VVR-Score	Rho	0.485
	p-значение	<0.001
Длительность нахождения в ОРИТ, час	Rho	0.471
	p-значение	<0.001
Длительность нахождения в стационаре, сут	Rho	0.290
	p-значение	0.018

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, VVR-Score - шкала вазоактивно-вентиляционно-ренальных нарушений, Hb – концентрация гемоглобина, Hct – уровень гематокрита, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Для антропометрических показателей продемонстрирована значимая сильная обратная корреляция объема примененных трансфузионых сред, что объясняется потребностью в большем объеме донорских эритроцитов для профилактики дилюционной анемии у более младших детей.

Прямая корреляция средней силы отмечена для связи объема перелитых донорских эритроцитов со значением VVR-Score и длительностью нахождения в ОРИТ. Эта находка позволяет судить о том, что у детей, которым потребовался больший объем трансфузии, наблюдалось более тяжелое течение раннего послеоперационного периода.

Прямые корреляции умеренной силы выявлены для показателей продолжительности ИК и пережатия аорты. Частично эти данные могут объяснены тем, что большая продолжительность основного этапа операции

наблюдалась у детей с меньшей массой, для которых удельный объем трансфузии был больше. Пластика дефекта перегородки сердца у младших пациентов характеризуется большими технические сложности и удлинением продолжительности операции.

Наличие прямой умеренной корреляции объема примененной трансфузионной среды с отношением концентраций креатинина отражает способность донорской крови потенцировать синдром системного воспалительного ответа и, следовательно, органные дисфункции.

Таблица 44 – Корреляционный анализ объема интраоперационной трансфузии с концентрацией маркеров повреждения почек

Биомаркер	Статические величины	Трансфузия/вес
L-FABP$_b$ – 2	Rho	0.214
	p-значение	0.092
L-FABP$_b$ – 3	Rho	0.329
	p-значение	0.009
L-FABP$_b$ – 2/ L-FABP$_b$ – исходный	Rho	0.193
	p-значение	0.133
L-FABP$_b$ – 3/ L-FABP$_b$ – исходный	Rho	0.197
	p-значение	0.128
KIM-1$_b$ –3/ KIM-1$_b$ – исходный	Rho	0.244
	p-значение	0.059
KIM-1$_b$ –3/ KIM-1$_b$ – 2	Rho	0.251
	p-значение	0.053
L-FABP$_u$ – 2	Rho	0.352
	p-значение	0.005
L-FABP$_u$ – 2/ L-FABP$_u$ – исходный	Rho	0.258
	p-значение	0.043
L-FABP$_u$ – 3/ L-FABP$_u$ – исходный	Rho	-0.175
	p-значение	0.18
L-FABP$_u$ – 3/ L-FABP$_u$ – 2	Rho	-0.540
	p-значение	<.001
IL-18$_u$ – исходный	Rho	0.197
	p-значение	0.122
IL-18$_u$ – 2, нг/мл	Rho	0.290
	p-значение	0.022
IL-18$_u$ – 3/ IL-18$_u$ – исходный	Rho	-0.253
	p-значение	0.052
KIM-1$_u$ –3/ KIM-1$_u$ – исходныйй	Rho	0.174
	p-значение	0.180

Примечание: L-FABP - белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа, IL-18 - интерлейкин-18, KIM-1 – молекула почечного повреждения – 1.

В таблице 44 приводятся наиболее значимые результаты корреляционного анализа удельного объема трансфузионной среды со значениями маркеров повреждения почек в разных контрольных точках и из разных биологических сред. Установлено наличие умеренной связи трансфузии как с концентрацией биомаркеров в дискретный момент времени, так и с динамикой их концентрации. Таким образом, существует связь интраоперационного использования донорской крови с динамикой концентрации маркеров повреждения почек, следовательно, часть пациентов, не удовлетворивших критериям KDIGO по развитию ОПП, могут иметь субклиническую послеоперационную почечную дисфункцию, ассоциированную с трансфузией, регистрируемую по реакции маркеров повреждения почек.

3.6 Определение пороговых значений интраоперационных показателей для выявления наличия факторов риска развития острого повреждения почек

В таблице 45 приводятся результаты ROC-анализов для выявления точек отсечения и определения ассоциации с ОПП для значимых интраоперационных показателей и концентраций маркеров повреждения почек.

Таблица 45 – Характеристики ROC-анализа для интраоперационных данных и оптимальные точки отсечения.

Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	95% ДИ	p	Индекс Юдена	Точка отсечения
Длительность искусственного кровообращения, мин	0.66	0.563	0.744	0.512-0.809	<0.05	0.307	69
Длительность пережатия аорты, мин	0.673	0.75	0.605	0.528-0.818	<0.05	0.355	30.5
Объем трансфузионной среды/вес ребенка, мл/кг	0.737	0.575	0.698	0.587-0.888	<0.01	0.448	13.763
L-FABP$_u$ – 2, нг/мл	0.702	0.706	0.636	0.560-0.844	<0.01	0.342	0.497
L-FABP$_u$ – 2/ L-FABP$_u$– исходный	0.667	0.941	0.341	0.518-0.816	<0.05	0.282	0.884

Примечание: L-FABP - белок, связывающий жирные кислоты, печеного типа, IL-18 - интерлейкин-18.

Тренд индекса Юдена влево объясняется малым количеством случаев ОПП среди исследуемой группы. Как следует из таблицы, в случаях превышения длительностей искусственного кровообращения и пережатия аорты 69 минут и 30.5 минут соответственно, можно ожидать развития ОПП у детей после коррекции септальных дефектов сердца. Объем интраоперационной трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови более 13.763 мл/кг также ассоциирован с развитием ОПП.

Среди маркеров повреждения почек не было показано статистически значимых показателей для NGAL, KIM-1 и IL-18 вне зависимости от контрольной точки и исследуемой биологической среды. Однако, для L-FABP в моче демонстрируется наличие способности предсказывать развитие ОПП как во второй контрольной точке, так и у показателя изменения концентрации этого биомаркера во второй контрольной точке относительно первой.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Частота развития послеоперационного острого повреждения почек

В данном исследовании частота развития острого повреждения почек у детей после коррекции септального дефекта сердца в условиях искусственного кровообращения составила 29.85%. Это значение довольно близко к 31.65% и 33% которые наблюдали в исследованиях Suieubekov B. et al [95] и Gulia M et al. [96] соответственно. Относительно низкий показатель частоты ОПП объясняется тем, что были включены только пациенты с изолированным септальным дефектом, представляющие наименьшую группу риска по развитию послеоперационных органных дисфункций. Этот выбор был обусловлен необходимостью исключения других важных факторов риска развития ОПП, таких как цианотичный ВПС, продленное ИК, хирургический диастаз грудины, универтрикулярная гемодинамика, период новорожденности [9], поскольку в этом случае группа пациентов характеризовалась бы высокой гетерогенностью.

У большинства пациентов с послеоперационной почечной дисфункцией (95%) выраженность ОПП по критериям KDIGO соответствовала 1 стадии, у одного ребенка развилось ОПП 2 стадии. Таким образом, установлено, что у большинства детей с септальными дефектами сердца развитие ОПП будет характеризоваться относительно благоприятным течением, поскольку ОПП 1 стадии характеризуется абортивным течением [97]. В то же время, существующие результаты исследования ОПП у взрослых пациентов показывают ассоциацию ОПП 1 стадии с повышенной смертностью в течение года [98], что доказывает необходимость послеоперационного диспансерного учета детей, перенесших ОПП любой стадии.

4.2 Характеристика предоперационных факторов риска развития острого повреждения почек

Полученные по результатам выполненного исследования данные показали связь таких предоперационных факторов риска, как меньшие возраст, вес и площадь поверхности тела, а также более низкий исходный уровень гемоглобина с развитием ОПП в послеоперационном периоде.

Каждый из факторов упоминается как вносящий вклад в развитие ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств в разных исследованиях, таким образом, полученные результаты соответствуют данным работ других коллективов авторов. [99]

Среди перечисленных факторов потенциально модифицируемым является коррекция анемии до операции. Консервативная терапии препаратами железа на догоспитальном этапе является перспективным методом, однако его применение не подразумевает воздействия в период госпитализации, делая его не подходящим для использования в рамках данного исследования.

4.3 Характеристика интраоперационных факторов риска развития острого повреждения почек

В исследовании доказывается, что в группе детей с ОПП статистически значимо дольше длился основной этап операции, что описывается длительностью периода искусственного кровообращения и длительностью пережатия аорты.

Определены пороговые значения для интраоперационных факторов риска развития ОПП: длительность ИК более 69 минут (AUC 0.685, 95% ДИ 0.535-0.836 Se 0.563, Sp 0.744, p=0.016), и длительность пережатия аорты более 30.5 минут (AUC 0.698, 95% ДИ 0.549-0.846, Se 0.75, Sp 0.605, p=0.009).

Также в группе детей с ОПП значимо больше был объем интраоперационно примененных эритроцитсодержащих трансфузионных сред.

В то время как показатели длительности оперативного вмешательства рассматриваются мало модифицируемыми факторами в связи с отработанной

техникой коррекции септальных дефектов сердца в условиях ИК, единственным модифицируемым интраоперационным фактором риска в данном исследовании являлся объем трансфузии.

Учитывая известную роль трансфузии в развитии ОПП [99], применялся рестриктивный подход к применению эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Несмотря на эту тактику, группы значимо не отличались по показателям лактата крови и мониторинга NIRS головного мозга, что доказывает безопасность концепции, что подтверждается поддержанием в допустимых пределах показателей транспорта кислорода и концентрация лактата в крови, что достигалось путем изменения параметров перфузии.

Для удельного объема трансфузии также определено пороговое значение в 13.763 мл/кг (AUC 0.719, 95% ДИ 0.560-0.877, Se 0.75, Sp 0.698, p=0.006), что позволяет рекомендовать использовать объем трансфузии менее этой величины как метод профилактики ОПП, который в то же время является безопасным.

4.4 Характеристика течения послеоперационного периода

В исследовании показано, что у детей с почечной дисфункцией, оставаясь в пределах референсных значений, был более высоким уровень лактата крови через 16 часов после операции.

Закономерно дети из группы ОПП имели значимо более низкую СКФ. Отсутствие статической значимости по концентрации сывороточного креатинина между группами может быть объяснено возрастной неоднородностью.

Также продемонстрированы значимо более высокие потребность в инотропных препаратах (отражена показателем VI-Score) и прирост уровня креатинина, закономерно и производный от этих параметров показатель VVR-Score был статистически значимо выше у этих детей. Для этого показателя определена прогностическая ценность: пороговое значение 6.13 (AUC 0.820, 95% ДИ 0.699-0.942, Se 0.75, Sp 0.791, p<0.0001) обладает предиктивной способностью с точки зрения развития ОПП.

Длительность ИВЛ была сопоставима у детей с ОПП и без послеоперационной почечной дисфункции.

Качественный состав лейкоцитов крови и показатели гемоглобина и эритроцитов статически значимо не отличались между исследованными группами.

Дети с ОПП значимо дольше находились в ОРИТ, что объясняется более тяжелым течением послеоперационного периода: помимо значимо большей потребности во введении симпатомиметиков, этим детям требовался больший объем внутривенной инфузии, по которому показано близкое к значимому различие между группами.

4.5 Сравнительный анализ концентрации маркеров повреждения почек

Неоднозначность использования концентрации креатинина для оценки частоты ОПП у детей после кардиохирургических операций определяется его зависимостью от массы тела, возраста и пола ребенка, а также относительно поздним реагированием, что частично может быть преодолено с помощью биомаркеров [13]. Выполнено сравнение эффективности использования биомаркеров повреждения почек, полученных из разных биологических жидкостей для прогнозирования ОПП и показана возможная прогностическая значимость для некоторых из них.

Установлено, что определение концентрации маркеров повреждения почек может служить дополнительным диагностическим тестом, позволяющим раньше, чем прирост концентрации креатинина на 50% от исходного уровня, выявлять повреждение почек у детей.

Обнаружено статистически достоверное различие по концентрации L-FABP в моче: изолированно во второй контрольной точке, во второй контрольной точке относительно исходного уровня этот показатель в группе детей с ОПП был выше.

Также обнаружена корреляция концентрации L-FABP в моче во второй контрольной точке, а также динамики его концентрации в моче во второй контрольной точке относительно первой с интраоперационной трансфузией.

Определена диагностическая ценность концентрации L-FABP в моче во второй контрольной точке, равной 0.497 нг/мл (AUC 0.702, 95% ДИ 0.560-0.844, Se 0.706, Sp 0.636, p = 0.0053) и изменение концентрации этого биомаркера в моче в 0.884 раза относительно исходного уровня (AUC 0.667, 95% ДИ 0.518-0.816, Se 0.941, Sp 0.341, p =0.028) по отношению к риску развития ОПП у детей в послеоперационном периоде.

Для концентрации IL-18 в моче во второй контрольной точке была обнаружена статистически значимая корреляция с объемом трансфузии.

Для интраоперационных концентраций NGAL и KIM-1 показано отсутствие статически значимых показателей. Отчасти, это может быть объяснено малым объемом выборки, относительно малым уровнем интенсивности воздействия интраоперационных повреждающих факторов у детей с септальными дефектами сердца. В то же время, известно, что именно L-FABP характеризуется наиболее быстрым ростом концентрации, что является важным преимуществом [100]

Обнаружена статистически значимая корреляция показателя динамики концентрации NGAL в моче в третьей контрольной точке по отношению ко второй с повышением концентрации креатинина сыворотки крови.

В то же время, обнаружено статистически достоверное различие по концентрации L-FABP в моче: более выраженное снижение концентрации в 3 точке относительно второй в группах с ОПП и без почечной дисфункции.

Также показана корреляция концентрации L-FABP в крови в третьей контрольной точке, а также динамики его концентрации в моче в третьей контрольной точке по отношению ко второй с интраоперационной трансфузией.

Показана корреляция показателей динамики концентрации IL-18 в сыворотке крови в третьей контрольной точке по отношению ко второй и концентрации IL-18 в моче в третьей контрольной точке с концентрацией

сывороточного креатинина, также выявлена близкая к значимой корреляция с трансфузией показателя динамики концентрации биомаркера в третьей контрольной точке относительно второй контрольной точки.

Таким образом, оценка концентрации L-FABP в сыворотке крови и в моче показала наиболее ценные статистические результаты. Низкая статистическая ценность измерения концентрацией IL-18, KIM-1, NGAL может быть объяснена малым объемом выборки, относительно малым уровнем интенсивности воздействия интраоперационных повреждающих факторов у детей с септальными дефектами сердца.

4.6 Вклад интраоперационной трансфузии в развитие острого повреждения почек

Для антропометрических показателей продемонстрирована значимая сильная обратная корреляция объема примененных трансфузионых сред, что объясняется потребностью в большем объеме донорских эритроцитов для профилактики дилюционной анемии у более младших детей.

Прямые корреляции умеренной силы выявлены для показателей продолжительности ИК и пережатия аорты. Частично эти данные могут объяснены тем, что большая продолжительность основного этапа операции наблюдалась у детей с меньшей массой, для которых удельный объем трансфузии был больше. Пластика дефекта перегородки сердца у младших пациентов характеризуется большими технические сложности и удлинением продолжительности операции.

Прямая корреляция средней силы отмечена для связи объема перелитых донорских эритроцитов со значением VVR-Score и длительностью нахождения в ОРИТ. Эта находка позволяет судить о том, что у детей, которым потребовался больший объем трансфузии, наблюдалось более тяжелое течение раннего послеоперационного периода.

Наличие прямой умеренной корреляции объема примененной трансфузионной среды с отношением концентраций креатинина отражает способность донорской крови потенцировать синдром системного воспалительного ответа и, следовательно, органные дисфункции.

Продемонстрирована умеренная связь трансфузии как с концентрацией биомаркеров в дискретный момент времени, так и с динамикой их концентрации.

Таким образом, доказана связь интраоперационного использования донорской крови с динамикой концентрации маркеров повреждения почек, следовательно, часть пациентов, не удовлетворивших критериям KDIGO по развитию ОПП, могут иметь субклиническую послеоперационную почечную дисфункцию, ассоциированную с трансфузией.

4.7 Критические значения интраоперационных показателей, определяющих риск развития острого повреждения почек

Длительность искусственного кровообращения более 69 минут (AUC 0.66, 95% ДИ 0.512-0.809 Sp 0.563 Se 0.744, $p<0.05$), длительность пережатия аорты более 30.5 минут (AUC 0.673, 95% ДИ 0.528-0.818 Sp 0.750 Se 0.605, $p<0.05$), Объем трансфузионной среды/вес ребенка, превышающий 13,763 мл/кг (AUC 0.737 95% ДИ 0.587-0.888 Sp 0.575 Se 0.698, $p<0.01$), концентрация L-FABP в моче во второй контрольной точке, 0.497 нг/мл (AUC 0.702 95% ДИ 0.560-0.844 Sp 0.706 Se 0.636, $p<0.01$) и изменение концентрация L-FABP в моче во второй точке по отношению к исходному уровню в 0.884 раз (AUC 0.667 95% ДИ 0.518-0.816 Sp 0.941 Se 0.341, $p<0.05$) продемонстрировали наилучшую предиктивную способность в данном исследовании.

Таким образом, показано, что, опираясь на интраоперационные параметры, можно судить о риске развития ОПП у ребенка после окончания вмешательства, что опережает конвенциональные данные, получаемые по концентрации сывороточного креатинина.

4.8 Преимущества и недостатки проведенного исследования

Преимуществами исследования являются:

1. Исследование фокусируется на отдельной когорте пациентов с септальными дефектами сердца, что обеспечивает низкую гетерогенность выборки и, следовательно, меньшую интерференцию со стороны периоперационных факторов.
2. Выполнено сравнение эффективности использования 4 различных биомаркеров повреждения почек, для прогнозирования ОПП и показана возможная прогностическая значимость для некоторых из них.
3. Выполнено сравнение эффективности использования биомаркеров повреждения почек, полученных из разных биологических жидкостей для прогнозирования ОПП и показана возможная прогностическая значимость для некоторых из них.

Ограничениями данного исследования являются:

1. Малый объем выборки. Предполагаемый объем выборки, исходя из расчетов, должен был составить 80 пациентов. Однако, учитывая выполнение поставленных задач, исследование было прекращено при включении 67 пациентов.
2. Малое количество контрольных точек для определения показателей в сыворотки крови, которое обусловлено профилактикой ятрогенной анемии.
3. Включение в исследование только детей с септальными дефектами сердца, что, с одной стороны, позволило получить более однородную выборку, с другой стороны – исключило из исследования детей с большей интенсивностью воздействия интраоперационных повреждающих факторов.
4. Отсутствие возможности наблюдения долгосрочных исходов лечения в связи с переходом под дальнейшее наблюдение на амбулаторный этап по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспектива дальнейшего совершенствования качества и повышения доступности медицинской помощи во всем мире указывает не только на рост ежегодного количества операций по поводу врожденных пороков сердца у детей, но и на неизбежный рост абсолютного количества осложнений этих вмешательств. Следовательно, количество детей с послеоперационным острым повреждением почек той или иной степени также увеличится. Понимая выраженность влияния этого осложнения как на ранние исходы коррекции ВПС, в том числе повышенные заболеваемость и летальность, так и на возможное долгосрочное снижение качества и продолжительности жизни, мировым научным медицинским сообществом проводится все больше исследований, целью которых является как поиск альтернативных ранних методов выявления повреждения почек, так и изучение способов таргетного воздействия, направленных на снижение выраженности ССВО, как основного повреждающего фактора во время ИК, а так же разработка стратегий профилактики развития ОПП или его прогрессирования до продвинутых степеней по классификации KDIGO. Следовательно, основными вопросами, в контексте послеоперационного КХА-ОПП у детей, являются своевременная диагностика и исключение факторов риска развития ОПП, что позволило бы профилактировать развитие этого осложнения.

В настоящий момент единственным валидированным в детской популяции способом диагностики острого повреждения почек является применение модифицированных критериев KDIGO, которые предполагают оценку динамики концентрации сывороточного креатинина или темпа диуреза. Известно, что сывороточная концентрация креатинина повышается значимо лишь спустя, по меньшей мере, 24 часа после воздействия повреждающего фактора, указывая, таким образом, на свершившееся повреждение почек. Хотя у большинства пациентов острое повреждение почек носит субклинический характер, задержка диагностики этого осложнения у пациентов с развернутой клинической картиной

может приводить к отсроченному началу его терапии в связи с возможным вкладом других причин в снижение диуреза и невозможности достижения желаемого гидробаланса у кардиохирургических пациентов (гиповолемия после ультрафильтрации, синдром низкого сердечного выброса, синдром капиллярной утечки, неоцениваемые потери у детей с хирургическим диастазом грудины или у пациентов, находящихся под воздействием лучистого тепла или нуждающихся в фототерапии) и необходимости проведения дифференциальной диагностики. Следовательно, необходим поиск раннего и специфичного для повреждения диагностического метода, призванного устранить эти недостатки.

Говоря о субстрате для профилактического воздействия на развитие послеоперационного ОПП у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, необходимо учитывать несколько особенностей.

Во-первых, популяция детей с ВПС крайне неоднородна и включает в себя как недоношенных новорожденных, так и детей в возрасте до 18 лет, что будет требовать различных подходов к профилактике.

Во-вторых, нозологическая структура ВПС также неоднородна: у некоторых пациентов системное кровообращение поддерживается за счет функционирования фетальных или артифициальных шунтов, что нарушает ауторегуляцию почечного кровотока; часть пациентов имеют цианотичные пороки сердца, что сопровождается временным или постоянным воздействием гипоксемии, также вносящей вклад в функционирование всех систем органов.

В-третьих, нередки ситуации повторных оперативных вмешательств по поводу врожденного порока сердца или элективных длительных коррекций сложных врожденных пороков сердца. В обоих случаях длительность операции и искусственного кровообращения в частности будут значительно дольше, чем при коррекции менее сложных пороков сердца или при первичном вмешательстве на органах средостения.

В-четвертых, врожденный порок сердца у ребенка может быть не изолированным заболеванием, а являться компонентом синдрома множественных

врожденных пороков развития или выступать в клиническом комплексе генетических нарушений, что также будет требовать разработки индивидуального профилактического плана.

Для устранения влияния указанных выше гетерогенных характеристик, в этом исследовании внимание фокусируется на детях с изолированными септальными дефектами сердца без сопутствующей диагностированной патологии. Однако, выявленные факторы риска, по всей видимости, являются актуальными и для детей с другими пороками сердца.

В данной работе предлагается использовать стратегию рестриктивного подхода к интраоперационному применению эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в качестве метода профилактики ОПП, а также представляются дополнительные диагностические критерии, которые могут служить более ранней опцией для выявления детей, находящихся в группе риска развития ОПП, исходя из показателей, определяемых сразу после поступления в ОРИТ, что значительно превосходит диагностику, основанную на конвенциональных критериях KDIGO.

Проведенное исследование доказывает негативный вклад интраоперационной трансфузии в развитие ОПП у детей после кардиохирургических операций.

Продемонстрирована ассоциация роста концентрации маркеров повреждения почек с объемом донорских эритроцитсодержащих компонентов крови, использованных интраоперационно, которая, вероятно, носит дозозависимый характер.

Динамика концентраций L-FABP и Il-18 и в крови, и в моче, опережает рост концентрации сывороточного креатинина, что указывает на их вероятную прогностическую значимость.

Учитывая потенциал применения биомаркеров, дальнейшие исследования необходимы для получения более точных ассоциированных параметров, которые позволили бы в еще большей степени доказать роль трансфузии в развитие ОПП и позволили бы облегчить диагностику этого осложнения.

Получены критические значения для длительности искусственного кровообращения и пережатия аорты, а также для удельного объема примененных трансфузионных сред и концентрации маркеров повреждения почек, которые позволяют интраоперационно заподозрить риск развития послеоперационной почечной дисфункции у детей и предпринять меры по своевременной терапии этого осложнения, а также рассмотреть необходимость дальнейшего контроля функции почек у этих пациентов с целью повышения качества их жизни.

ВЫВОДЫ

1. Среди детей с септальными дефектами сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения, частота развития острого повреждения почек по критериям KDIGO в послеоперационном периоде в данном исследовании составила 29.85%

2. Предоперационными факторами риска развития ОПП являются более младший возраст и вес, исходная анемия; интраоперационными – длительность искусственного кровообращения, длительность пережатия аорты и удельный объем интраоперационной трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови; в послеоперационном периоде высокий балл по шкале VVR-Score является независимым фактором риска развития ОПП.

3. Применение рестриктивного подхода к интраоперационным гемотрансфузиям клинически безопасно: в группе детей с ограничением трансфузии показатели доставки кислорода не отличаются от либеральной стратегии, тогда как либеральный подход характеризуется более тяжелым течением послеоперационного периода и большим количеством баллов по шкале VVR-Score.

4. Рестриктивная тактика трансфузии компонентов донорской крови обеспечивает профилактический эффект на развитие послеоперационного ОПП, ограничивая выраженность повреждения почечной ткани, что подтверждается меньшим приростом концентрации биомаркеров (L-FABP, NGAL, IL-18, KIM-1), в то время как при либеральной тактике продемонстрирован больший прирост их концентрации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с септальными дефектами сердца, которым планируется коррекция порока в условиях искусственного кровообращения, рекомендуется ограничить объем интраоперационной трансфузии донорских эритроцитов до объема не более 13.763 мл/кг, поскольку продемонстрирована возможность оптимизации показателей доставки кислорода за счет манипуляций параметрами ИК.
2. Для достижения этой цели рекомендуется применять минимизацию контура ИК и аутореинфузию крови. Также необходимо рассмотреть возможность отложить выполнение радикальной коррекции ВПС с целью терапии анемии или достижения большего возраста, при отсутствии клинических противопоказаний.
3. Среди биомаркеров почечной дисфункции в данном исследовании определение концентрации L-FABP в моче характеризовалось наилучшими статистическими показателями. Учитывая возможность выступать предиктором развития ОПП уже интраоперационно, именно L-FABP в моче может быть рекомендован для дополнительной диагностики риска развития острого повреждения почек, что значительно ускорит начало дополнительных профилактических и лечебных мероприятий и позволит сформировать дальнейший маршрут наблюдения ребенка как в период госпитализации, так и на амбулаторном этапе.
4. Всем пациентам детского возраста после оперативной коррекции врожденных септальных пороков сердца рекомендуется проводить инструментальный скрининг показателей перфузии почек в послеоперационном периоде для выявления субклинических (транзиторных) форм ОПП и дополнительной диагностики нарушений функции почек с целью улучшения качества жизни детей и отдаленных исходов коррекции врожденного порока сердца.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение рестриктивной тактики применения трансфузионных сред с включением в исследуемые группы пациентов с другими типами врожденных пороков сердца.

Исследование новых маркеров, ассоциированных с повреждением почек, (DKK3, TIMP-2xIGFBP7) является перспективным направлением исследований в данной области в связи с результатами, превосходящими результаты биомаркеров, исследованных в этой работе, у взрослых.

Перспективной является задача разработки калькулятора риска развития ОПП, для чего необходимы дальнейшие исследования периоперационных повреждающих факторов на большем количестве пациентов.

Разработка диагностической панели для наиболее чувствительных и рано реагирующих биомаркеров повреждения почек, которая позволит интраоперационно выявлять повышенный риск развития ОПП у детей, может привести к значительному прогрессу в терапевтическом курсе этих пациентов, а также улучшить тактику ведения пациентов, перенесших ОПП, на этапе после госпитализации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОПП – острое повреждение почек

ИК – искусственное кровообращение

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

АД – артериальное давление

ЭхоКГ – эхокардиография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ПД – перитонеальный диализ

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes score

pRIFLE – paediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease score

AKIN – Acute kidney injury network score

L-FABP – Белок, связывающий жирные кислоты, печеночного типа

NGAL – Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

KIM-1 – Молекула повреждения почек – 1

Il-18 – Интерлейкин – 18

TIMP-2xIGFBP7 – Тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-7

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bezirganoglu H., Okur N., Ozdemir F., et al. Comparison of Three Different Multiple Organ Dysfunction Scores for Predicting Mortality after Neonatal Cardiac Surgery // Children (Basel), – 2023. – Vol. 10, No. 8. doi: 10.3390/children10081333

2. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L. N., et al. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children // Pediatric Nephrology, – 2022 – Vol. 37, No. 3. – P. 659-665. doi: 10.1007/s00467-021-05179-5

3. Cantais A., Hammouda Z., Mory O., et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. // Pediatric Nephrology, – 2016. – Vol. 31, No. 8. – P. 1355-1362, doi: 10.1007/s00467-016-3313-9

4. Krawczeski C. D. Cardiopulmonary Bypass and AKI: AKI Is Bad, So Let's Get Beyond the Diagnosis // Frontiers in Pediatrics, – 2019 – Vol. 7, No. 492. doi: 10.3389/fped.2019.00492

5. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., и др. Оксид азота и митохондриальное повреждение в ткани почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование// Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. Т. – 28, № 1. – С. 41-49. DOI: 10.21688/1681-3472-2024-1-41-49

6. Jefferies, J. L., Devarajan, P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // Progress in pediatric cardiology, 2016. – Vol. 41. – P. 9–16. https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2016.01.011

7. Van den Eynde J., Rotbi H., Gewillig M., et al. In-Hospital Outcomes of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Meta-Analysis // Frontiers in Pediatrics, – 2021 – Vol. 9, No. 733744. doi: 10.3389/fped.2021.733744

8. Ивкин А.А., Балахнин Д.Г., Борисенко Д.В., Григорьев Е.В. Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. Т. – 20, № 1. – С. 89-96.

9. Van den Eynde J., Salaets T., Louw J.J., et al. Persistent Markers of Kidney Injury in Children Who Developed Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. Journal of the American Heart Association, – 2022. – Vol. – 11, No. 7. e024266. doi: 10.1161/JAHA.121.024266.

10. POISE-3 Trial Investigators and Study Groups. A sub-study of the POISE-3 randomized trial examined effects of a perioperative hypotension-avoidance strategy versus a hypertension-avoidance strategy on the risk of acute kidney injury// Kidney International. – 2025. – Т. 107, № 1. – С. 155-168. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.007.

11. Абрамян М.В., Ярустовский М.Б. Патофизиология острого почечного повреждения в кардиохирургии// Клиническая физиология кровообращения. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 119-127. DOI: 10.24022/1814-6910-2023-20-2-119-127

12. Полушин Ю. С., Древаль Р. О., Заботина А. Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7-20. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20

13. Evans, R. G., Smith, D. W., Lee, C. J., et al. What Makes the Kidney Susceptible to Hypoxia? // Anatomical record (Hoboken, N.J.: 2007), 2020 – Vol. 303, No. 10. – P. 2544–2552. https://doi.org/10.1002/ar.24260

14. Zappitelli M. Preoperative prediction of acute kidney injury--from clinical scores to biomarkers // Pediatric nephrology (Berlin, Germany), – 2013. – Vol. 28, No. 8. – P. – 1173–1182. doi: 10.1007/s00467-012-2355-x

15. Van den Eynde J., Delpire B., Jacquemyn X., et al. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany), – 2022. – Vol. – 37, No. 3. – P. 509-519. doi: 10.1007/s00467-021-05297-0

16. Сергеев С.А., Мартыненков В.Я., Непомнящих В.А., и др. Острое повреждение почек и факторы риска течения послеоперационного периода у детей первого года жизни после коррекции коарктации аорты в условиях нормотермии: одноцентровое ретроспективное исследование с псевдорандомизацией//

Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2025. Т. – 29, № 4. – С. 100-111. DOI: 10.21688/1681-3472-2025-4-100-111

17. Гаврилин А.А., Ластовка В.А., Абрамян М.А., и др. Предоперационная анемия у детей с врожденными пороками сердца// Гематология и трансфузиология. – 2026. – Т. 71, №. 1. – С.75–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2026-71-1-75-84

18. Cho H. Pediatric Hemodialysis. // Childhood Kidney Diseses – 2020. – Vol. 24, No. 2, doi: 10.3339/jkspn.2020.24.2.69

19. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., и др. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей // Общая реаниматология. – 2022. Т. – 18, № 3. – С. 30-37.

20. Baek J., Kim S. Effects of Transfusion of Stored Red Blood Cells on Renal Ischemia-Reperfusion-Induced Hepatic Injury in Rats // Transplantation Proceedings, – 2023. – Vol. 55, No 3. – P. 629–636. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.02.053

21. Jiang W., Teng J., Xu J., et al. Dynamic Predictive Scores for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury // Journal of the American Heart Association, – 2016. – Vol. 5, No. 8. e003754. doi: 10.1161/JAHA.116.003754

22. Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis // Clinical and Translational Medicine, – 2023 – Vol. 13, No. 1. e1170. doi: 10.1002/ctm2.1170

23. Jordan J., Zhao Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischaemia–reperfusion injury // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol. 43, No. 4. – P. 860–878

24. Rehm M., Bruegger D., Christ F., et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischaemia // Circulation, – 2007. – Vol. 116, No. 17. – P. 1896–1906

25. Young R.W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery // The Journal of Extra-corporeal Technology. – 2012. – Vol. 44, No. 4. – P. – 241-249

26. Bae J., Kim J., Lee S. et al. Association between intraoperative hyperoxia and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2021. – Vol. 35, No. 8. – P. 2405-2414. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.054

27. Bennett, M., Dent, C. L., Ma, Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, – 2008. – Vol. 3, No. 3. – P. 665-673, doi: 10.2215/CJN.04010907

28. Cantinotti, M., Storti, S., Lorenzoni, V., et al. The combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery. // Clinical chemistry and laboratory medicine, – 2012. – Vol. 50, No. 11. – P. 2009-2017, doi: 10.1515/cclm-2012-0125

29. Mlejnsky F., Klein A.A., Lindner J., et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy // Perfusion, – 2015. – Vol. 30, No. 7. – P. 520–528. doi: 10.1177/0267659114553283

30. Vermeulen W. I. C, de Wit N. C., Sertorio J. T., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // Frontiers in physiology. – 2014. – Vol. 5, No. 340. doi: 10.3389/fphys.2014.00340

31. Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Радовский А.М. и др. Влияние ингаляции оксида азота (II) на концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови при гемолизе. Экспериментальное исследование// Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 181–190. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-181- 190

32. Барыгин Е. К., Маричев А. О., Радовский А. М., и др. Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. Современное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы)// Вестник

анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 151–162. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-151-162.

33. Hu J., Rezoagli E., Zadek F., et al. Free Hemoglobin Ratio as a Novel Biomarker of Acute Kidney Injury After On-Pump Cardiac Surgery: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial // Anesthesia and analgesia, – 2021 – Vol. 132, No. 6. – P. 1548-1558. doi:10.1213/ANE.0000000000005381

34. А. М. Бойко, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, и др. Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах// Общая реаниматология. – 2025. Т. – 21, № 2. – С. 34-41. DOI: 10.15360/1813-9779-2025-2-2523

35. Nahum E., Kadmon G., Kaplan E. et al. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine // Journal of Critical Care. – 2019. – Vol. 50, P. 275–279. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.01.010.

36. Lex D. J., Tóth R., Cserép Z. et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients // The Annals of thoracic surgery. – 2014 – Vol. 97, No 1. – P. 202–210. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.014.

37. Ueno K., Seki S., Shiokawa N. et al. Validation of acute kidney injury according to the modified KDIGO criteria in infants after cardiac surgery for congenital heart disease // Nephrology (Carlton). – 2019. – Vol. 24, No 3. – P. 294–300. DOI: 10.1111/nep.13240.

38. Ruf B., Bonelli V., Balling G. et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study // Critical Care. – 2015. – Vol. 19, No 1. – P. 27. DOI: 10.1186/s13054-015-0760-9.

39. Сергеев С. А., Ломиворотов В. В. Индекс резистентности почечных сосудов у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения, как предиктор острого повреждения

почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 26–32. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-26-32.

40. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker // Journal of clinical anesthesia. – 2020. – Vol. 61. – P. 109626. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109626.

41. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? Egyptian Journal of Anaesthesia, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 43–49. DOI: 10.1080/11101849.2021.187868

42. Lofgren L.R., Silverton N.A., Kuck K., et al. The impact of urine flow on urine oxygen partial pressure monitoring during cardiac surgery. Journal of clinical monitoring and computing. 2023; 37 (1): 21–27. DOI:10.1007/s10877-022-00843-z

43. Ngo, J. P., Lankadeva, Y. R., Zhu, M. Z. L., et al. Factors that confound the prediction of renal medullary oxygenation and risk of acute kidney injury from measurement of bladder urine oxygen tension. Acta physiologica (Oxford, England). 2019; *227* (1): e13294. DOI:10.1111/apha.13294

44. Kato T., Kobashi R., Watanabe F., et al. Urinary oxygen tension measurement using a 3-way silicone urinary catheter with enhanced capability for urine collection. Journal of anesthesia. 2025; 39 (2): 318–320. DOI:10.1007/s00540-025-03467-0

45. Lee, C. J., Gardiner, B. S., Evans, R. G., et al. Predicting oxygen tension along the ureter. American journal of physiology. Renal physiology. 2021; *321* (4): F527–F547. DOI:10.1152/ajprenal.00122.2021

46. Lofgren, L., Silverton, N., Kuck, K. Combining Machine Learning and Urine Oximetry: Towards an Intraoperative AKI Risk Prediction Algorithm. Journal of clinical medicine. 2023; *12* (17): 5567. DOI:10.3390/jcm12175567

47. Shannon, M. B., Limeira, R., Johansen, D., et al. Bladder urinary oxygen tension is correlated with urinary microbiota composition. International urogynecology journal. 2019; *30* (8): 1261–1267. DOI:10.1007/s00192-019-03931-y

48. Goldani J.C., Poloni J.A., Klaus F. et al. Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Jornal brasileiro de nefrologia: ‘orgao oficial de Sociedades Brasileira e LatinoAmericana de Nefrologia, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 18–23. DOI: 10.1 590/2175-8239-JBN-2018-0133.

49. Tumer N. B., Tekeli K. A., Gunaydin S. Preoperative urinary ph is associated with acute kidney injury after cardiac surgery in non-diabetic patients // The Heart Surgery Forum. – 2019. – Vol. 22, No 6. – P. 456–461. DOI: 10.1532/hsf2509

50. Мазур Л.И., Маковецкая Г.А., Куршина М.В. Применение искусственного интеллекта в диагностике заболеваний почек у детей// Практическая медицина. – 2026. – Т. 24, № 3. – С. 12-16 DOI: 10.32000/2072-1757-2026-3-12-16

51. Зоркин С.Н., Никулин О.Д., Семикина Е.Л., и др. Оценка динамики концентрации биомаркёров острого повреждения почек при дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей// Детская хирургия. – 2023. – Т. 27, № 6. – С. 401-413. DOI: 10.17816/ps758

52. Passov A., Petäjä L., Pihlajoki M. et al. The origin of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiac surgery // BMC Nephrology. – 2019. – Vol. 20, No 1. – P. 182. DOI: 10.1186/s12882-019-1380-4

53. Hoenderdos K., Lodge K. M., Hirst R. A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury // Thorax. – 2016. – Vol. 71, No 11. – P. 1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.

54. Садыкова, А., Боранбаева, Р., Бердиярова, Г., и др. Применение биомаркера uNGAL в ранней диагностике кардиохирургически-ассоциированного острого почечного повреждения у новорожденных// Репродуктивная медицина (Центральная Азия), – 2023, – Т. 55, №2. – С. 82-88 DOI: 10.37800/RM.2.2023.82-88

55. Tabel Y., Elmas A., Ipek S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants // American journal of perinatology. – 2014. – Vol. 31, No 2. – P. 167–174. DOI: 10.1055/s-0033-1343770

56. Kamianowska M., Szczepański M., Kulikowska E. E. et al. Do serum and urinary concentrations of kidney injury molecule-1 in healthy newborns depend on birth weight, gestational age or gender? // Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. – 2017 – Vol. 37, No 1. – P. 73–76. DOI: 10.1038/jp.2016.169.

57. Borchert E., de la Fuente R., Guzmán A. M. et al. Biomarkers as predictors of renal damage in neonates undergoing cardiac surgery // Perfusion, – 2021. – Vol. 36, No 8. – P. 825–831. DOI: 10.1177/0267659120968377.

58. Dong L., Ma Q., Bennett M. et al. Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. Pediatric Nephrology, 2017, vol. 32, no. 12, pp. 2351–2360. DOI: 10.1007/s00467-017-3748-7.

59. Khan M.B., Naseem T., Wazir H.D. et al. Association of liver fatty acid binding protein with acute kidney injury in paediatric patients after cardiac surgery. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC, 2022, vol. 34, suppl 1, no. 3, pp. 602–607. DOI: 10.55519/JAMC-03-S1-9023.

60. Yoneyama F., Okamura T., Takigiku K. et al. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery. Pediatric cardiology, 2020, vol. 41, no. 4, pp. 695–702. DOI: 10.1007/s00246-019-02280-3

61. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., и др. Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020, – Т. 8, №4. – С. 18-27 DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27

62. Hazle M. A., Gajarski R. J., Aiyagari R. et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age // Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 146, No 4. – P. 861–867. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.012

63. Zheng J.Y., Xiao Y.Y., Yao Y. et al. Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young

children? The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2013, vol. 29, no. 9, pp. 494–499. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.01.004

64. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery // Pediatric nephrology (Berlin, Germany). – 2022. – Vol. 37, No 1. – P. 61–78. DOI: 10.1007/s00467-021-05094-9.

65. Greenberg J. H., Zappitelli M., Jia Y. et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery // Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – Vol. 29, No 5. – P. 1549–1556. DOI: 10.1681/ASN.2017090989.

66. Meersch M., Schmidt C., Van Aken H. et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. PLoS One, 2014, vol. 9, no. 3, pp. e93460. DOI: 10.1371/journal.pone.0093460.

67. Сергеев С.А., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., и др. Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек и без него при коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое ретроспективное исследование// Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т. 27, No 4. – С. 89–97. DOI: 10.21688/1681-3472- 2023-4-89-97

68. Никитин Е. Ю., Дроздов В. Н., Выжигина М. А. и др. Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, No 4. – С. 44–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51.

69. Bennett M. R., Nehus E., Haffner C. et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers // Pediatric nephrology (Berlin, Germany). – 2015. – Vol. 30, No 4. – P. 677–685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y.

70. Krawczeski C. D., Woo J. G., Wang Y. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and

children after cardiopulmonary bypass // The Journal of pediatrics, – 2011 – Vol. 158, No 6. – P. 1009–1015. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.12.057

71. Greenberg J. H., Parikh C. R. Biomarkers for diagnosis and prognosis of AKI in children: one size does not fit all // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, – 2017. – Vol. 12, No 9. – P. 1551–1557. DOI: 10.2215/CJN.12851216.

72. Alcaraz A. J., Gil-Ruiz M. A., Castillo A. et al. Postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. – 2014. – Vol. 15, No 2. – P. 121–130. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000034.

73. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // Lancet (London, England). – 2005. – Vol. 365, No 9466. – P. 1231–1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X

74. Zheng J., Xiao Y., Yao Y. et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children // Pediatric cardiology. – 2013. – Vol. 34, No 4. – P. 880–886. DOI: 10.1007/s00246-012-0563-6.

75. Fadel F. I., Abdel Rahman A. M., Mohamed M. F. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery // Archives of medical science: AMS. – 2012. – Vol. 8, No 2. – P. 250–255. DOI: 10.5114/aoms.2012.28552

76. Dent C. L., Ma Q., Dastrala S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study // Critical care (London, England). – 2007. – Vol. 11, No 6. – P. R127. DOI: 10.1186/cc6192.

77. Parikh C. R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // Kidney international. – 2006. – Vol. 70, No 1. – P. 199–203. DOI: 10.1038/sj.ki.5001527.

78. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Kidney Disease. – 2009. – Vol. 54, No 6. – P. 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.

79. Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalcin in D+HUS: A novel marker of renal injury // Pediatric Nephrology. – 2006. – Vol. 21, No 72. – P. 989–994. DOI: 10.1007/s00467-006-0146-y.

80. Foote, H.P.; Hornik, C.P.; Hill, K.D. et al. A systematic review of the evidence supporting post-operative diuretic use following cardiopulmonary bypass in children with Congenital Heart Disease// Cardiology of the Young. – 2021. – Vol. 31, No 699–706. DOI: 10.1017/S1047951121001451

81. Kwiatkowski, D.M., Goldstein, S.L., Cooper, D.S., et al. Peritoneal Dialysis vs. Furosemide for Prevention of Fluid Overload in Infants After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial// JAMA Pediatrics. – 2017. – Vol. 171, No 357–364. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4538

82. Ольхова Е.Б., Музуров А.Л., Федосеева М.М., и др. Эхо-графическое сопровождение перитонеального диализа у детей // Радиология — практика. – 2025. – Т. 2. – С.10–27. DOI: 10.52560/2713-0118-2025-2-10-27

83. Pettit, K.A., Schreiter, N.A., Lushaj, E.B., et al. Prophylactic Peritoneal Drainage is Associated with Improved Fluid Output after Congenital Heart Surgery// Pediatric Cardiology. – 2020. – Vol. 41 No 1704–1713. DOI: 10.1007/s00246-020-02431-x

84. Хайдаров А.Э., Мардонов Ж.Н., Собиров Д.М., и др. Морфологическая картина острого почечного повреждения у детей раннего возраста после кардиохирургических операций // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, №. 6. – С.65–70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).65-70.

85. Liu, L., Zhang, L., Liu, G.J., et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury// The Cochrane database of systematic reviews. – 2017. – Vol. 12, No CD011457. DOI: 10.1002/14651858.CD011457.pub2

86. John, J.C.; Taha, S.; Bunchman, T.E. Basics of continuous renal replacement therapy in paediatrics// Kidney Research and Clinical Practice. – 2019. – Vol. 38, No 455–461 DOI: 10.23876/j.krcp.19.060

87. Sanderson, K.R.; Harshman, L.A. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU// Current Opinion in Pediatrics. – 2020. – Vol. 32, No 360–366. 10.1097/MOP.0000000000000894

88. Park, S.J.; Shin, J.I. Overview of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy in AKI// Kidney Research and Clinical Practice. – 2011. – Vol. 15, No 107–115. DOI:10.3339/jkspn.2011.15.2.107.

89. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis// Nitric Oxide. – 2024. – Vol. 146. – P. 64–74 DOI: 10.1016/j.niox.2024.03.004.

90. Пичугин В.В., Баутин А.Е., Домнин С.Е., и др. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы// Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021, – Т. 3 С. 108–116. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116

91. Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кояниди А.Ю., и др. Клинико-молекулярные аспекты терапии оксидом азота в кардиохирургии: обзорная статья// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2026, – Т. 15, №2. – С. 106-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121

92. Сойнов И.А., Горбатых Ю.Н., Кулябин Ю.Ю., и др. Оценка перфузиологической органопротекции у новорожденных и младенцев после хирургической коррекции гипоплазии дуги аорты// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023, – Т. 65, №3. – С. 294-305. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-3-294-305

93. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., et al. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER Trial): A Randomized Controlled Trial// Anesthesiology, – 2025. – Vol. 143, No. 2. – P. 287–299 DOI: 10.1097/ALN.0000000000005494.

94. Зюзин В.С. Трансфузионная терапия компонентами аллогенной крови у детей в кардиохирургии // Детская хирургия. – 2024, – Т. 28, №2. – С. 206-214 DOI: https://doi.org/10.17816/ps765

95. Suieubekov, B., Sepbayeva, A., Yeshmanova, A., et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury in newborns: A meta-analysis. // Electronic Journal of General Medicine, – 2023. – Vol. 20, No. 2. – Art. No. em448, doi: 10.29333/ejgm/12805

96. Gulia, M., Sethi, S. K., Sharma, R., et al. WCN25-1159 Acute kidney injury in infants post cardiac surgery - incidence, risk factors and outcome. // Kidney International Reports, – 2025. – Vol. 10, No. 2, Supplement. – P. S26-S27, doi: 10.1016/j.ekir.2024.11.118

97. Park S.K., Hur M., Kim E., et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 11. Art. e0166328. doi: 10.1371/journal.pone.016632

98. Legrand M., Yanase F., Castro I., et al. Long-term mortality after stage 1 acute kidney injury in critically ill patients: A retrospective cohort study // Journal of Critical Care, – 2025. – Vol. 87. 155130. doi: 10.1016/j.jcrc.2025.155130.

99. Sharma A., Chakraborty R., Sharma K., et al. Development of acute kidney injury following pediatric cardiac surgery // Kidney Research and Clinical Practice, – 2020. – Vol. 39, No. 3. – P. 259-268. doi: 10.23876/j.krcp.20.053.

100. Moriyama T., Hagihara S., Shiramomo T., et al. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass // Journal of Intensive Care, – 2016. – Vol. 4, No. 41. doi: 10.1186/s40560-016-0164-1