

© А.А.Селиверстова, Н.Д.Савенкова, С.П.Марченко, А.Б.Наумов, 2016
УДК [616.61 – 001 – 053.32 – 02: 616.12 – 089]

А.А. Селиверстова^{1,2}, Н.Д. Савенкова¹, С.П. Марченко³, А.Б. Наумов²

КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ²отделение анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ³кафедра сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

A.A. Seliverstova^{1,2}, N.D. Savenkova¹, S.P. Marchenko³, A.B. Naumov²

CARDIAC SURGERY-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

¹ The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ²Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with cardiac surgical pathology clinic of Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ³Department of Cardiovascular Surgery of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются вопросы классификации, эпидемиологии, факторы риска, диагностика, исходы кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей, а также обсуждаются нерешенные проблемы.

Ключевые слова: кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек, врожденные пороки сердца, дети, проблемы.

ABSTRACT

In the review the unresolved questions of classification, epidemiology, risks factors, diagnostic and outcomes of cardiac surgery-associated acute kidney injury in children are discussed.

Key words: cardiac surgery-associated acute kidney injury, congenital heart deasese, children, problems.

Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек (ОПП) является общей клинической проблемой педиатрической кардиохирургии и нефрологии, неонатологии и кардиореаниматологии.

Актуальность проблемы кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей обусловлена многообразием причин развития, анатомических вариантов пороков сердца, сопровождающихся нарушением почечного кровотока на фоне нарушений системного и легочно-кровообращения, тяжестью течения с высоким риском неблагоприятного исхода.

В базе данных PubMed нам встретилось 2574 англоязычных работы, посвященных ОПП в кардиохирургии, из них 142 работы посвящены исследованиям в педиатрической популяции, среди которых только 30 работ освещают эту проблему у новорожденных. Ограниченность исследований в педиатрической популяции состоит в том, что чаще они яв-

лялись ретроспективными. Опубликовано лишь 15 проспективных исследований на эту тему, остальные являются ретроспективными. В отечественной базе данных научных публикаций e-library.ru среди публикаций по этой теме у детей единичные посвящены ОПП в неонатальной кардиохирургии.

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся в литературе сведений о факторах риска, частоты и особенностях развития, течения и исхода кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных, детей грудного и старшего возраста. Систематический обзор литературы актуален для определения существующих факторов риска развития ОПП, тенденций в современной детской кардиохирургии и нефрологии, позволяющих диагностировать и прогнозировать частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также оценить непосредственные и отдаленные результаты.

Определение кардиохирургически-ассоциированного ОПП

В детской кардиохирургии и нефрологии широко используется термин «кардиохирургически-

Селиверстова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Отделение анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники СПбГПМУ. Тел.: (812) 416-53-99, E-mail: alisa-0072006@yandex.ru

ассоциированное острое повреждение почек у детей» (КХА-ОПП). Этот термин в англоязычной литературе формулируется как «cardiac surgery-associated acute kidney injury in children». Острое повреждение почек чаще развивается в послеоперационном периоде. Почечную дисфункцию, развивающуюся в первые 24–48 ч после операции, принято считать ранним ОПП, 72 ч и более – поздним ОПП.

Для диагностики кардиохирургически-ассоциированного ОПП в педиатрической популяции чаще используются rRIFLE-критерии (табл. 1) и AKIN-критерии (табл. 2). В отличие от rRIFLE [1] в классификации ОПП по критериям AKIN [2] выделяют 3 стадии. Обе классификации предусматривают оценку степени тяжести ОПП по уровню сывороточного креатинина с расчетом СКФ по формуле Шварца и почасового темпа диуреза [1, 2].

Нормальные значения СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста, детей раннего, дошкольного возраста и подростков приведены в табл. 3 [3].

Следует учитывать анатомо-функциональную незрелость нефронов почек у новорожденных и грудных детей, которая проявляется низкой величиной клубочковой фильтрации, низким порогом реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах, физиологическим гиперальдостеронизмом, сниженной чувствительностью V2 рецепторов базолатеральных мембран клеток собирательных трубок к антидиуретическому гормону.

Рассматривают преренальные и ренальные причины развития КХА-ОПП у детей: снижение ОЦК, эффективного внутрисосудистого объема, снижение перфузионного почечного давления, ишемия/гипоксия после искусственного кровообращения, нефротоксичность лекарственных препаратов и др.

D. Klauwer et al. (2013) [4] выделяют особенности у кардиохирургических пациентов:

- использование искусственного кровообращения, сопровождающегося системным воспалительным ответом;
- трудности дифференциальной диагностики системного воспалительного ответа и инфекции, требующей применения нефротоксичных антибиотиков;
- сниженный сердечный выброс;
- развитие после операции отека миокарда, ишемии, снижение регуляции бета-рецепторов, резидуальных анатомических причин (стеноз и недостаточность клапанов), медленной адаптации кровообращения;
- дефицит доставки и повышенное потребление O_2 (праволевый шунт с цианозом, гипоксия, анемия, ацидоз);
- артериальная гипотензия (сниженное перфузионное давление почек из-за низкого среднего артериального давления);
- сниженный внутрисосудистый объем (например, кровотечение, капиллярная утечка, выпоты);
- нарушение ауторегуляции (внутрипочечная вазоконстрикция);
- использование потенциально нефротоксич-

Таблица 1

Педиатрическая модификация rRIFLE критериев ОПП
(Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007) [1]

Классы	СКФ (расчетный клиренс креатинина по формуле Шварца)	Диурез
Риск (Risk)	Снижена $\geq 25\%$ от исходного уровня	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 8 ч
Повреждение (Injury)	Снижена $\geq 50\%$	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 16 ч
Недостаточность (Failure)	Снижена $\geq 75\%$ или < 35 мл/мин/1,73 м ²	Диурез $< 0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч
Потеря функции (Loss)	Персистирующая недостаточность > 4 нед	
Терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease)	Персистирующая недостаточность > 3 мес	

Таблица 2

Классификация ОПП по критериям AKIN – Acute Kidney Injury Network [2]

Стадия	Креатинин плазмы	Диурез
1	Увеличение $\geq 0,3$ мг/дл/сут ($\geq 26,4$ ммоль/л/сут) или прирост более чем на 150–200% (1,5–2 раза) от исходного значения	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
2	Увеличение на 200–300% (более чем в 2–3 раза) от исходного значения	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	Увеличение более чем на 300% (более чем в 3 раза) от исходного значения (или увеличение $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 354 ммоль/л) с острым приростом, по крайней мере, на 0,5 мг/дл/сут (44 ммоль/л/сут)	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

ных препаратов в послеоперационном периоде (НПВС, иАПФ, катехоламины);

- повышенное «ретроградное давление» (асцит, плевральный выпот, положительное давление в легких, тампонада, высокое центральное венозное давление (ЦВД), легочная гипертензия).

Эпидемиология кардиохирургически-ассоциированного ОПП

Исследования показывают различную частоту кардиохирургически-ассоциированного ОПП у детей (15–64%) [5–15]. ОПП, требующее проведения диализа, встречается примерно у 5% этих пациентов, среди которых смертность приближается к 80% [5].

Проанализирована частота КХА-ОПП у детей по данным литературы с 2009 по 2014 г. [5–15] (табл. 4).

В исследованиях установлено, что даже незначительные степени КХА-ОПП увеличивают сроки пребывания в кардиореанимации и стационаре, риск неблагоприятного исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) и летальный исход [5–11].

Частота КХА-ОПП у новорожденных остается высокой и достигает 52–64% [8,11,13]. Вариабельность возникновения КХА-ОПП у детей и развитие последующих неблагоприятных исходов говорит не только об актуальности данной проблемы, но и об отсутствии единых стандартизированных подходов к ранней диагностике и коррекции КХА-ОПП.

S.Li et al. (2012) [7] в проспективном исследовании 311 детей (возраст от 1 мес до 18 лет), перенесших кардиохирургическую операцию, определили ОПП как повышение уровня сывороточного креатинина на 50% или более от предоперационного уровня в течение первых 7 дней после операции. По результатам исследования КХА-ОПП развилось у 130 пациентов (41,8%). В 97,7% случаев у детей диагностировано раннее ОПП, развившееся в первые 48 ч после операции. Авторы не рассматривали диурез в качестве второго критерия диагностики ОПП, так как почасовой темп диуреза не измерялся. Исследователи считают, что использование интраоперационной ультрафильтрации и раннее

Таблица 3

Нормальные значения скорости клубочковой фильтрации у новорожденных, детей и подростков (Langlois V., 2008) [3]

Возраст (пол)	Средняя СКФ \pm SD (мл/мин/1,73 м ²)*
29–34 нед гестационного возраста, 1 нед постнатального периода	15,3 \pm 5,6
29–34 нед гестационного возраста, 2–8 нед постнатального периода	28,7 \pm 13,8
29–34 нед гестационного возраста, более 8 нед постнатального периода	51,4
1 нед мальчики и девочки (доношенные)	41 \pm 15
2–8 нед мальчики и девочки	66 \pm 25
Более 8 нед мальчики и девочки	96 \pm 22
2–12 лет (мальчики и девочки)	133 \pm 27
13–21 год (мальчики)	140 \pm 30
13–21 год (девочки)	126 \pm 22

* Данные для трех измерений. SD – стандартное отклонение.

Таблица 4

Частота кардиохирургически-ассоциированного ОПП у детей

Автор	Год	Характеристика исследуемой группы	Используемая классификация ОПП	% ОПП
Zapitelli M. et al. [5]	2009	390 детей	pRIFLE-критерии	36
Krawczeski C.D. et al. [6]	2010	374 ребенка	pRIFLE-критерии	32
Li Simon, Catherine D. et al. [7]	2011	311 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет	AKIN-критерии	41,8
Blinder J.J. et al. [8]	2012	430 новорожденных (менее 90 дней жизни)	AKIN-критерии (модификация)	52
Toth R. et al. [9]	2012	1510 детей	pRIFLE-критерии	31,9
Aydin S.I. et al. [10]	2012	458 пациентов	pRIFLE-критерии	51
Morgan C.J. [11]	2012	264 новорожденных	AKIN-критерии	64
Taylor Marnie L. et al. [12]	2013	693 пациента (в возрасте от 6 дней до 18 лет)	AKIN-критерии	15
A. AlAbbas et al. [13]	2013	122 новорожденных	AKIN-критерии	62
Ricci Z. et al. [14]	2013	160 детей	pRIFLE-критерии	56
M.A. Gil-Ruiz Gil-Esparza et al. [15]	2014	409 детей в возрасте до 16 лет	pRIFLE-критерии	26 (20% – раннее ОПП, 6% – позднее ОПП)

использование диуретиков в послеоперационном периоде мешают определению темпа диуреза как маркера ОПП. Авторами выявлено, что пациенты в возрастной группе от 2 до 13 лет на 72% реже имеют ОПП по сравнению с пациентами младше 2 лет [7].

Контроль качества в кардиохирургии основан на применении системы оценки риска летального исхода RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery). Популяция детей с врожденными пороками сердца характеризуется разнообразием анатомии и исходной степенью тяжести нарушения кровообращения. Оценку риска летального исхода у пациентов с врожденным пороком сердца после кардиохирургической операции принято проводить с коррекций по сложности оперативного вмешательства [16,17]. Система Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) является интегральным показателем качества оказания кардиологической, реанимационной и кардиохирургической помощи. В окончательную модель RACHS-1 (табл. 5) входят следующие факторы: возраст 0–28 дней, 29–90 дней, 91–364 дня, 1–17 лет; низкая масса тела <2500 г; внесердечные аномалии; необходимость сочетанных вмешательств во время одной операции; транспортировка новорожденного из другого стационара.

Система RACHS-1 делит детей на шесть категорий в соответствии с видом операции, отражающим ее сложность, продолжительность и др. Между госпитальной летальностью и отдельной взятой категорией существует корреляционная связь [16,17]. Авторами подробно представлены категории риска (1–6) RACHS-1 для детей с ВПС [16,17].

Индивидуальные процедуры по категориям риска RACHS-1 [16,17].

Категория риска 1

Хирургическое закрытие дефекта межпредсердной перегородки (включая вторичный ДМПП, дефект венозного синуса, закрытие открытого овального окна); аортопексия; хирургическое закрытие открытого артериального протока в возрасте более 30 дней; устранение коарктации в возрасте более 30 дней; коррекция частичного аномального дренажа легочных вен.

Категория риска 2

Вальвулотомия или вальвулопластика аортального клапана в возрасте более 30 дней; резекция субаортального стеноза; вальвулотомия или вальвулопластика клапана легочной артерии; протезирование пульмонального клапана; расширение выходного отдела правого желудочка; расширение выходного тракта легочной артерии; коррекция коронарной артериальной фистулы; пластика дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП); пластика первичного ДМПП; пластика ДМЖП; закрытие ДМЖП и пластика пульмонального клапана или расширение выходного отдела правого желудочка; пластика ДМЖП и удаление бенда легочной артерии; устранение неустановленного септального дефекта; радикальная коррекция тетрады Фалло; коррекция тотального аномального дренажа легочных вен в возрасте более 30 дней; двунаправленный кава-пульмональный анастомоз Глена; устранение сосудистого кольца; пластика аортолегочного окна; устранение коарктации в возрасте менее 30 дней; пластика при стенозе

Таблица 5

Окончательная модель RACHS-1 [16, 17]

	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Категория риска RACHS-1			
1	1,00	-	-
2	1,09	(0,65, 1,82)	0,75
3	2,28	(1,31, 3,94)	0,003
4	2,78	(1,57, 4,93)	<0,001
5+6	5,16	(2,91, 9,14)	<0,001
Возраст			
0–28 дней	6,28	(4,54, 8,69)	<0,001
29–90 дней	2,96	(2,16, 4,07)	<0,001
91–364 дня	1,19	(0,89, 1,59)	0,23
1–17 лет	1,00	-	-
Масса при рождении 500–2499 г	1,96	(1,49, 2,59)	<0,001
Необходимость сочетанных вмешательств во время одной операции	2,19	(1,81, 2,66)	<0,001
Большие внесердечные структурные аномалии	1,27	(1,06, 1,51)	0,008
Транспортировка новорожденного	0,96	(0,76, 1,21)	0,73

SID 2008: n=17,525

легочной артерии; пластика общего предсердия; пластика ДМЖП по типу.

Категория риска 3

Протезирование аортального клапана; процедура Росса; расширение выходного отдела левого желудочка; вентрикуломиотомия; пластика аорты; пластика митрального клапана; протезирование митрального клапана; вмешательство на трикуспидальном клапане; пластика трикуспидального клапана; протезирование трикуспидального клапана; перемещение трикуспидального клапана при аномалии Эбштейна в возрасте старше 30 дней; коррекция аномального отхождения коронарных артерий без формирования внутрилегочного туннеля; коррекция аномального отхождения коронарных артерий с формированием внутрилегочного туннеля (Такеучи); закрытие полулунного клапана, аортального или пульмонального (при едином желудочке); правожелудочково-пульмональный артериальный кондуит; левожелудочково-пульмональный артериальный кондуит; операция при двойном отхождении сосудов от правого желудочка с или без устранения обструкции выходного отдела правого желудочка; операция Фонтена; радикальная коррекция при транзиторной или полной форме атриовентрикулярной коммуникации с или без протезирования клапана; суживание легочной артерии; коррекция тетрады Фалло с атрезией легочной артерии; коррекция трехпредсердного сердца; системно-легочный шунт; артериальное переключение; предсердное переключение; реимплантация аномальной легочной артерии; аннулопластика; устранение коарктации и пластика ДМЖП; удаление внутрисердечной опухоли.

Категория риска 4

Пластика аортального клапана в возрасте менее 30 дней; операция Конно; коррекция сложных аномалий (единый желудочек) путем расширения ДМЖП; коррекция тотального аномального дренажа легочных вен в возрасте младше 30 дней; предсердная септэктомия; коррекция транспозиции, ДМЖП и субпульмонального стеноза (операция Растелли); предсердное переключение с пластикой ДМЖП; предсердное переключение с устранением субпульмонального стеноза; артериальное переключение с удалением бенда с легочной артерии; артериальное переключение с пластикой ДМЖП; артериальное переключение с устранением субпульмонального стеноза; радикальная коррекция общего артериального ствола; пластика гипоплазии или перерыва дуги аорты без закрытия ДМЖП; пластика гипоплазии или перерыва дуги аорты с закрытием ДМЖП; протезирование дуги; унифо-

кализация при тетраде Фалло и атрезии легочной артерии; двойное переключение.

Категория риска 5

Коррекция аномалии Эбштейна в возрасте младше 30 дней.

Коррекция общего артериального ствола и перерыва дуги аорты.

Категория риска 6

1 стадия коррекции синдрома гипоплазии левых отделов сердца (процедура Норвуда).

1 стадия коррекции других форм единого желудочка.

Процедура Дамус-Кай-Стансел.

При увеличении категории RACHS-1 на единицу шансы летального исхода увеличиваются. Например, пациент, которому планируется операция в 3-й категории риска, имеет шансы летального исхода в 2,28 раза выше, чем пациент из 1-й категории, а пациент из 6-й категории имеет шансы летального исхода выше в 5,16 раза. Операция у детей в периоде новорожденности увеличивает шансы летального исхода в 6,28 раза.

Во многих исследованиях показано, что высокие категории риска по системе RACHS-1 были связаны с риском развития кардиохирургически-ассоциированного ОПП [6–8, 11, 13, 18,19].

По данным S.Li et al. (2012), ОПП у детей в возрасте более 30 дней развилось в 43 и 44% с категориями риска 2 и 3 по RACHS-1 соответственно и в 75% у пациентов с категорией риска 4 по RACHS-1. В исследовании S.Li et al. (2012) не рассматривалась группа новорожденных, что привело к исключению категорий риска 5 и 6 по RACHS-1 [7].

A. AlAbbas et al. (2013) [13] в ретроспективном исследовании 122 новорожденных после кардиохирургических операций выявили ОПП у 76 (62%). Из 76 детей с ОПП 1-я стадия по АКIN диагностирована у 22 (29%), 2-я стадия – у 19 (25%), 3-я стадия – у 35 (46%). ОПП возникло в 75% у пациентов в течение первых 48 ч после операции. При многофакторном анализе установлено, что продолжительность искусственного кровообращения ≥ 120 мин сопровождается развитием ОПП, а тяжелая стадия ОПП (3-я стадия АКIN) – с необходимостью применения ЭКМО (экстракорпоральной мембранной оксигенации) и вазопрессоров, более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, а также летальностью. Следует отметить, что у 22 новорожденных с ОПП (29%) не использовалось искусственное кровообращение во время проведения кардиохирургической операции. Тяжелое

кардиохирургически-ассоциированное ОПП (3-я стадия AKIN) чаще возникает у новорожденных детей первых дней жизни. Из 76 новорожденных с ОПП заместительную почечную терапию методом диализа получили 43%.

Достоинством исследования A. AlAbbas et al. (2013) [13] являлось включение критерия диуреза для определения ОПП у новорожденных, так как большинство предыдущих исследований оценивали только изменения сывороточного креатинина (SCr) для определения детского кардиохирургически-ассоциированного ОПП [7, 11].

Авторы отметили расхождение между AKIN-критериями диуреза и сывороточного SCr при различных стадиях ОПП. Большинство случаев 1 стадии AKIN изолированно определены с помощью SCr-критерия без документально подтвержденной олигурии, в то время как большинство новорожденных с 3-й стадией AKIN определены с помощью диуреза без существенных изменений в сывороточном креатинине. Лишь немногие новорожденные с ОПП (18,5%) идентифицированы с помощью двух критериев AKIN. Это может быть объяснено несколькими причинами. Одна из возможных проблем с измерением SCr в неонатальном периоде включает его связь с материнским креатинином и быстрое повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в первые недели жизни [3]. В то же время, для того чтобы достигнуть 3-й стадии AKIN по SCr-критерию, пациенту потребовалось бы увеличение SCr более чем в 3 раза от исходного уровня, и это может быть не всегда возможным у новорожденных с низкой мышечной массой.

При рассмотрении критерия диуреза необходимо помнить следующие особенности: 1) существует «неолигурическая» форма ОПП; 2) несмотря на повреждение почек, ответ на диуретическую терапию в раннем послеоперационном периоде сохраняется; 3) диурез в ближайшие часы после операции на сердце с искусственным кровообращением часто является следствием введения фуросемида в конце операции и модифицированной ультрафильтрации. Еще одной из потенциальных причин расхождения между AKIN-критериями диуреза и SCr в определении стадии ОПП является значительный избыток жидкости при 3-й стадии AKIN. Как показано K.D. Liu et al. (2011), у взрослых больных с ОПП с острым повреждением легких накопление жидкости может маскировать распознавание ОПП, потому что SCr «разбавляется» [20].

A. AlAbbas et al. (2013) [13] в своем ретроспективном исследовании выявили, что перегрузка

жидкостью приводит к тяжелому ОПП и смертности у новорожденных, что подтверждается и другими исследованиями [21–23].

A.V. Hassinger et al. (2014) [23] в проспективном исследовании 98 детей после операций с использованием искусственного кровообращения определили раннюю послеоперационную перегрузку жидкостью, как положительный баланс жидкости, превышающий 5% от массы тела с момента поступления в кардиореанимацию до 24 ч. Перегрузка жидкостью выявлена у 30 пациентов (31%). Также авторами показано, что пациенты с ранней перегрузкой жидкостью провели на 3,5 дня больше в кардиореанимации, потребовали более длительного использования инотропных препаратов и длительной механической вентиляции легких. Перегрузка жидкостью была связана с развитием острого повреждения почек и чаще предшествовала ему, чем следовала за ним [23]. По мнению авторов, ранняя послеоперационная перегрузка жидкостью обуславливает худшие исходы у педиатрических пациентов (в возрасте от 2 нед до 18 лет) после кардиохирургических операций. Таким образом, у детей после кардиохирургического вмешательства очень важен мониторинг баланса жидкости.

J.J. Blinder et al. (2012) [8] в ретроспективном исследовании 430 детей (в возрасте менее 90 дней) после кардиохирургических операций выявили ОПП в 52% (31% – 1 стадия AKIN, 14% – 2 стадия, 7% – 3 стадия). Авторы установили, что наличие функционально единственного желудочка и предоперационного ОПП ассоциируется с более тяжелыми стадиями ОПП после операции [8].

M. A. Gil-Ruiz Gil-Esparza et al. (2014) [15] оценили прогностическую значимость раннего ОПП (авторы считают первые 48–72 ч) после кардиохирургической операции у детей. После операции ОПП развилось у 107 (26,2%) пациентов, согласно rRIFLE-критериям (риск – 51; повреждение – 24; недостаточность – 32) и потребовало непрерывной ЗПТ в 30,2% из них (риск – 9; повреждение – 5; недостаточность – 18). Раннее развитие ОПП произошло у 82 из этих детей. Ни один из исследуемых пациентов не получал нестероидные противовоспалительные или другие нефротоксичные препараты в первые послеоперационные дни [15].

S. Li et al. (2012) [6] у детей, развивших КХА-ОПП, указывают на использование потенциально нефротоксичных препаратов, таких как НПВС с целью обеспечения послеоперационного обезболивания и гентамицин, в качестве эмпирической антибактериальной терапии грамотрицательных инфекций в послеоперационном периоде [7].

A. AlAbbas et al. (2013) [13] установили, что пациенты с тяжелым ОПП (3 АКIN-стадия) получали нефротоксичные препараты, включая аминогликозиды и ингибиторы АПФ в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 АКIN-стадии.

D. Klauwer et al. (2013) [4] считают, что в условиях нехватки внутрисосудистого объема НПВС, которые препятствуют афферентной вазодилатации, и ингибиторы АПФ, которые препятствуют эфферентной вазоконстрикции, могут снижать гломерулярную фильтрацию и приводить к острой анурии. Полученные авторами и собственные данные указывают на необходимость назначения детям после кардиохирургических операций препаратов с учетом их нефротоксичности, а у детей с развившимся ОПП, антибактериальные препараты в сниженной $\frac{1}{2}$ дозе.

Проведен систематический анализ факторов риска развития кардиохирургически-ассоциированного ОПП на основании данных литературы [4–17, 21–23].

Представлены факторы риска развития КХА-ОПП (табл. 6). Степень риска ОПП при кардиохирургическом вмешательстве всегда должна быть оценена врачом. Представленная систематика фак-

торов риска развития КХА-ОПП у детей, не претендуя на законченность, позволит оценить степень риска до, во время и после операции. Расширение спектра кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения у новорожденных детей с ВПС требует понимания факторов риска ОПП (особенно потенциально обратимых).

Одной из важнейших задач является ранняя диагностика ОПП после кардиохирургической операции у детей.

Считают, что концентрация креатинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП у детей, является маркером повреждения на более поздних его стадиях [24–26]. Креатинин является функциональным маркером СКФ и повышается тогда, когда существенное повреждение почек у детей уже произошло, и большая степень фильтрационной способности уже утрачена [24–26]. Это представляет собой главную проблему ранней диагностики ОПП у новорожденных, детей и подростков.

Z.N. Endre, J.W. Pickering (2013) рекомендуют с целью диагностики ОПП у пациентов учитывать биомаркеры функции (креатинин, цистатин С и СКФ) и биомаркеры повреждения (NGAL, KIM-1, IL-18,

Таблица 6

Факторы риска развития КХА-ОПП у детей

Предоперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
<ul style="list-style-type: none"> - период новорожденности (гестационный возраст в случае недоношенности) - низкая масса тела - высокие категории по системе RACHS-1 - развитие предоперационного шока - ИВЛ до операции - использование нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, иАПФ, НПВС и т.д.) - использование инотропных препаратов - повышенный предоперационный уровень креатинина - наличие предоперационной гематурии - наличие предоперационной протеинурии - проведение КТ с использованием контраста - катетеризация полостей сердца < 72 ч до операции - физиология единого желудочка - цианотические пороки сердца - кардиохирургическая операция в анамнезе - систолическая дисфункция системного желудочка (задокументированная по данным ЭХО-КГ) 	<ul style="list-style-type: none"> - искусственное кровообращение - время искусственного кровообращения - время пережатия аорты - гипотермия во время искусственного кровообращения - низкий сердечный выброс - интраоперационная гипотония - вид операции: радикальная (двухжелудочковая)/паллиативная операция (шунт, суживание легочной артерии, двунаправленный кавапультмональный анастомоз и т.п.) - циркуляторный арест 	<ul style="list-style-type: none"> - артериальная гипертензия - использование вазопрессоров, инотропных или хронотропных препаратов (например, дофамин, норадреналин) - экстренная рестернотомия - длительная ИВЛ - эпизод остановки кровообращения - максимальные дозы петлевых диуретиков (лазикс/фуросемид) (мг/кг/день) - снижение почасового диуреза (мл/кг/ч) - низкий сердечный выброс - использование нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, иАПФ, НПВС, контрастные вещества) - отсроченное закрытие грудины - эпизоды снижения доставки кислорода, сопровождающиеся повышением уровня лактата более 2,0 ммоль/л - гипергидратация - экстракорпоральная мембранная оксигенация - пассивная венозная гипертензия (правожелудочковая недостаточность, тампонада, трикуспидальная недостаточность, обструкция правых отделов сердца, высокое ЦВД) - протеинурия - нарушения ритма сердца - инфекционные осложнения (стерильная инфекция) - кровотечение - массивные гемотрансфузии

L-FABP). Такой подход позволит осуществлять диагностику и терапию на ранней стадии ОПП у пациентов на основе структурных или функциональных критериев [26]. Ряд биомаркеров выдвигаются в качестве индикаторов ранних стадий ОПП у детей.

NGAL считают наиболее изученным и перспективным биомаркером ранней диагностики КХА-ОПП, так как его увеличение появляется уже через 2 ч после искусственного кровообращения [27]. A. Resco-Antic et al. (2012) [27] у 107 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, выявили развитие ОПП в 11% случаев. Авторы отметили повышение сывороточного и мочевого uNGAL уже через 2–6 ч после оперативного вмешательства, что позволило им сделать вывод: uNGAL является ранним маркером ОПП [27].

V. Vojan et al. (2014) [28] у 75 новорожденных и 125 детей раннего возраста, перенесших искусственное кровообращение, определяли мочевого uNGAL в первые 48 ч после кардиохирургической операции. Уровень мочевого uNGAL повышался в промежутке от 1 до 3 ч после искусственного кровообращения и оставался высоким у половины пациентов, получавших диализ или впоследствии умерших. Из 200 пациентов с кардиохирургически-ассоциированным ОПП 8% получали диализ, в 4% констатирован летальный исход. По кинетике uNGAL выделили 3 кластера: нормальный (173) с повышением uNGAL в течение 3 ч и быстрой нормализацией, тяжелый (23) с повышением uNGAL в течение 3 ч и длительным отсутствием нормализации, очень тяжелый uNGAL с резким повышением без снижения (4).

По данным C.L. Dent et al. (2007), средний уровень NGAL в плазме увеличился в три раза в течение 2 ч после искусственного кровообращения у детей [29]. Авторами показано, что уровень NGAL в плазме через 2 ч после операции коррелирует с изменениями креатинина, длительностью ОПП и продолжительностью пребывания в стационаре. Высокий уровень NGAL в плазме через 12 ч после операции коррелирует со смертностью [29].

J. Greenberg et al. (2015) [30] у 106 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, перенесших кардиохирургическую операцию с использованием искусственного кровообращения, определяли концентрацию IL-6 и IL-10 в плазме крови перед оперативным вмешательством и в послеоперационном периоде (в течение 6 ч после операции, на 3-й день). По результатам исследования установлено, что предоперационный уровень IL-6 значительно выше у пациентов, развивших 2/3 стадии ОПП. Концентрация IL-6 и IL-10 значительно увеличилась после операции,

достигая максимума в 1-й послеоперационный день. Авторы в результате исследования пришли к выводу, что провоспалительный цитокин IL-6 является предоперационным предиктором развития 2–3-й стадии КХА-ОПП и может использоваться в качестве биомаркера планирования времени оперативного вмешательства [30].

C.D. Krawczeski et al. (2011) [31] оценили диагностическое значение биомаркеров у 220 детей, перенесших кардиохирургическую операцию с использованием искусственного кровообращения. Выявлено, что мочевого NGAL значительно повышается у пациентов с КХА-ОПП через 2 ч после искусственного кровообращения. Выявлено повышение IL-18 и L-FABF через 6 ч, а повышение KIM-1 через 12 ч после искусственного кровообращения. C.D. Krawczeski et al. (2011) пришли к выводу, что мочевого NGAL, IL-18, L-FABP и KIM-1 являются последовательными прогностическими биомаркерами для КХА-ОПП и коррелируют с его тяжестью и исходом после искусственного кровообращения у детей. Эти биомаркеры, особенно в комбинации, могут определить раннее развитие почечного повреждения, а значит, и лечение КХА-ОПП у детей с ВПС после искусственного кровообращения [31].

W.K. Han, S.S. Waikar, A. Johnson et al. (2008) у 40 детей, перенесших операцию на сердце, выявили, что мочевого KIM-1 спустя 12 ч после операции имел высокую чувствительность для выявления последующего ОПП [32].

Для оптимизации ранней диагностики КХА-ОПП у детей следует внедрить в практику биомаркеры функции и повреждения, как измерения краткосрочных результатов [26–33].

Новым и перспективным является метод ренальной спектроскопии/near-infrared spectroscopy (NIRS), который оценивает регионарную оксиметрию в постоянном режиме и отражает тканевую перфузию.

B. Ruf et al. (2015) [34] применяли метод ренальной спектроскопии у 59 новорожденных для оценки взаимоотношения между интраоперационной почечной оксиметрией и развитием ОПП после искусственного кровообращения. Результаты исследования B. Ruf et al. (2015) [34] показали, что у 28 (48%) детей до 1 года развилось ОПП (в соответствии с классификацией pRIFLE). Показатели ренальной оксиметрии в течение первых 12, 24 и 48 ч после операции у детей с ОПП оказались ниже, чем у детей без ОПП. Из 28 детей с ОПП 3 (11%) потребовалась почечная заместительная терапия, и двое детей (7%) умерли. В группе без ОПП летальных исходов не констатировано. У детей со снижен-

ной ренальной оксиметрией зарегистрирован более высокий уровень лактата крови после операции, цистатин С оценен поздним функциональным параметром ОПП. Авторы не установили корреляции развития ОПП и уровня NGAL. Результаты исследования В. Ruf et al. (2015) [34] показали, что ренальная оксиметрия может быть неинвазивным методом мониторинга функции почек во время кардиохирургической операции с использованием искусственного кровообращения [34].

М.А. Hazle et al. (2013) [35] в своем сравнительном исследовании выявили взаимосвязь между повышением биомаркеров в моче и снижением тканевой сатурации почек во время искусственного кровообращения у 49 детей младше 6 мес с ВПС. По результатам исследования в течение первых 24 ч после искусственного кровообращения пациенты с риском неблагоприятных исходов продемонстрировали повышенный уровень мочевого NGAL, IL-18 и цистатина С, длительное время с низкой ренальной оксиметрией во время оперативного вмешательства [35]. Результаты исследования показали значимость метода ренальной спектроскопии для диагностики ОПП у новорожденных и грудных детей с ВПС во время кардиохирургической операции с использованием искусственного кровообращения [34, 35].

Данные литературы свидетельствуют, что частота и тяжесть КХА-ОПП у новорожденных выше, чем у детей грудного и дошкольного возраста.

Обзор литературы свидетельствует, что некоторые вопросы актуальной проблемы кардиохирургически-ассоциированного ОПП у новорожденных и детей раннего возраста еще не нашли своего окончательного решения. В отечественной педиатрической нефрологии и кардиохирургии не опубликовано эпидемиологических исследований ОПП у детей [33]. Профилактика, ранняя диагностика и лечение КХА-ОПП у детей являются первостепенными и важными задачами педиатрической кардиохирургии и нефрологии.

ОПП у детей и взрослых рассматривается в качестве одной из важнейших медико-социальных проблем. Терапия ОПП требует материальных затрат. ОПП остается частой причиной формирования как терминальной почечной недостаточности, так и менее тяжелых стадий хронической болезни почек [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует учитывать факторы риска развития кардиохирургически-ассоциированного ОПП у детей до, во время и после операции.

Прогнозирование осложнений и летального

исхода перед кардиохирургической операцией у пациентов с ВПС по системе RACHS-1 с выделением 6 категорий риска оперативных вмешательств, с учетом возраста, массы тела, сопутствующих внесердечных аномалий, необходимости сочетанных вмешательств во время одной операции, транспортировки новорожденного из другого стационара должно быть внедрено в отечественную детскую кардиохирургическую практику.

Для диагностики КХА-ОПП в педиатрической практике целесообразно внедрить классификации rRIFLE и AKIN. Для оптимизации ранней диагностики кардиохирургически-ассоциированного ОПП у детей целесообразно использовать биомаркеры функции и повреждения, метод ренальной спектроскопии.

Данные литературы о частоте и исходах КХА-ОПП указывают на необходимость совместного ведения детей с ВПС кардиологом, кардиореаниматологом, кардиохирургом, педиатром-нефрологом и проведения мониторинга функции почек до, во время и после кардиохирургической операции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028-1035
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31
3. Laglois V. Laboratory Evaluation at Different Ages. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 39-54
4. Klauwer D, Neuhäuser C, Thul J, Zimmermann R. *Pädiatrische Intensivmedizin – Kinderkardiologische Praxis*. Copyright by Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2013; 93-125
5. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; 76:885–892
6. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1552–1557
7. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery – a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39(6):1493–1499
8. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee WV et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:368–374
9. Toth R, Breuer T, Cserep Z et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1984–1990
10. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD et al. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:1589–1595
11. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM et al. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group (2012) Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2012; 162:120–127

12. Taylor ML, Carmona F, Thiagarajan RR et al. Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:146-152
13. AlAbbas A, Campbell A, Skippen P et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; (28): 1127-1134
14. Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C et al. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1404-1408
15. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1265-1272
16. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(1):110-118
17. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(1):97-104
18. Bojan M, Gioanni S, Pascal R, Vouhe' et al. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney Int* 2012; 82(4):474-781
19. Kwiatkowski DM, Krawczeski CD. Acute Kidney Injury after cardiovascular surgery in children. In *Perioperative Kidney Injury: Principles of Risk Assessment, Diagnosis and Treatment*. Editors C.V.Thakar, C.V. Parikh, Springer 2015; 99-109
20. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011; 39:2665-2671
21. Arikian AA, Zappitelli M, Goldstein SL et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(3):253-258
22. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):316-325
23. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:131-138
24. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29-40
25. Al-Ismaïli Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1):29-40
26. Endre ZH, Pickering JW. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (2): 207-221
27. Peco-Antic A, Vukicevic I, Kotur J et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. Abstracts. The 45th Annual Meeting on September 6th - 8th 2012, Krakow, Poland. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1620
28. Bojan M, Vicca S, Lopez-Lopez V et al. Predictive Performance of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Dialysis Requirement and Death Following Cardiac in Neonates and Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:285-294
29. Dent CL, Ma Q, Bennett M et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11(6):R127
30. Greenberg J, Whitlock RR, Zhang W et al. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(16): 1519-1527
31. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22): 2301-2309
32. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-869
33. Савенкова НД, Панков ЕА. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология* 2015; 19(3):9-19 [Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo povrezhdeniya pochk u detej. *Nefrologija* 2015; 19(3):9-19]
34. 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; 19(1):27-33
35. Hazle MA, Gajarski RJ, 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:861-867
36. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Медицинское информационное агенство, М.: 2015; 488 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASH, Kajukov IG. Ostroe povrezhdenie pochk. Medicinskoje informacionnoje agenstvo, M.: 2015; 488]

Сведения об авторах:

Селиверстова Анастасия Алексеевна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники СПбГПМУ, аспирант кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел.: (812) 416-53-99, E-mail: alisa-0072006@yandex.ru

Seliversova Anastasia A.
Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University Cardiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with cardiac surgical pathology clinic of St-Petersburg State Pediatric Medical University, Postgraduate The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Савенкова Надежда Дмитриевна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Зав. каф. факультетской педиатрии, д.м.н., профессор. Тел.: 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Savenkova Nadezhda D.
Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation The Head of Department of faculty pediatrics. Phone (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Марченко Сергей Павлович

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии. Тел.: (812) 275-73-84; E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Marchenko Sergei P.

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University Department of Cardiovascular Surgery of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone (812) 275-73-84; E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Наумов Алексей Борисович

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий отделением анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники СПбГПМУ. Тел.: (812) 416-53-99, E-mail: naumov99@gmail.com
Naumov Aleksey B.

Affiliations: Russia 194100, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University. Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of children with

cardiac surgical pathology clinic of St-Petersburg State Pediatric Medical University. Phone: (812) 416-53-99; E-mail: naumov99@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 28.12.2015 г.
Принята в печать: 18.03.2016 г.