© Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова, 2020
УДК 616.12-089-06 : 616.61-001-036.11

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45

Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова*

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка роли связанных с искусственным кровообращением (ИК) факторов в возникновении дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Моноцентровое обсервационное исследование среди пациентов (n=97), подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству на открытом сердце (шунтирование коронарных артерий – 50,44 %, протезирование аортального клапана – 31,04 %, протезирование митрального клапана – 12,61 %) с использованием ИК. Критерии включения: возраст пациентов – старше 18 лет, кардиохирургические вмешательства с использованием ИК длительностью от до 95 мин (коронарное шунтирование, протезирование клапанов), отсутствие признаков терминальной почечной недостаточности. С помощью непараметрического корреляционного анализа оценивали влияние на развитие острого повреждения почек (ОПП) следующих факторов: продолжительности ИК и аноксии, уровней среднего артериального давления (САД), сердечного индекса (СИ), объемной скорости кровотока (ОСК), показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода. Диагноз ОПП ставили на основании классификации KDIGO, исследуемые параметры фиксировали исходно (накануне операции), через 15 мин после начала общей анестезии, на 30-й минуте после начала искусственного кровообращения и через 15 мин после завершения общей анестезии. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Частота ОПП через 24 ч после операции составила 56,3 % (58 случаев): в том числе 1-й стадии у 37 (35,9 %), 2-й стадии – у 17 (16,5 %), 3-й стадии – у 4 (3,9 %) пациентов. На 48-й час послеоперационного периода в ряде случаев признаки ОПП регрессировали, и наличие его констатировали уже всего у 26 человек (25,2 %), в том числе 1-й стадии – у 18 (17,5 %), 2-й стадии – у 5 (4,8 %), 3-й стадии – у 3 (2,9 %). При оценке значимости факторов риска развития ОПП достоверная связь факта дисфункции почек выявлена с анемией, особенно со снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л и гематокрита менее 25 %. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Дилюционная анемия ниже «пороговых» значений гемоглобина и гематокрита на этапе ИК влияет на развитие острого повреждения почек у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам.

Ключевые слова: кардиохирургия, острое повреждение почек, искусственное кровообращение, гемодилюция, гипоперфузия, доставка кислорода, потребление кислорода, экстракция кислорода

Yu.S. Polushin, D.V. Sokolov, N.S. Molchan, R.V. Akmalova*

EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER OPEN- HEART SURGERY

Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeastasis of the First Pavlov Saint- Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM. Assessment of factors associated with cardiopulmonary bypass (CPB) in acute renal dysfunction in patients in the early postoperative period after cardiac surgery. *PATIENTS AND METHODS.* Monocentric observational study in patients (n = 97) who underwent elective open-heart cardiac surgery (coronary artery bypass grafting -50.44 %, aortic valve prosthetics – 31.04 %, mitral valve prosthetics – 12.61 %) using cardiopulmonary bypass. Inclusion criteria: the study included patients not younger than 18 years old, undergoing cardiac surgery with CPB lasting up to 95 minutes (coronary bypass surgery, valve replacement), without signs of end-stage renal disease. Using nonparametric correlation analysis, we evaluated the effect on the development of acute kidney injury (AKI) of the following extracorporeal circulation factors: duration of CPB, aortic cross-clamp, mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), perfusion flow rate (PFR), transport, consumption, and oxygen extraction variables. The diagnosis of AKI was made on the basis of the KDIGO classification, the studied parameters were recorded initially (before the operation), 15 minutes after the start of general anesthesia, 30 minutes after the start of cardiopulmonary bypass and 15 minutes after the end of general anesthesia. *RESULTS*. The frequency of AKI in 24 hours after surgery

*Соколов Д.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(911)719-33-33; e-mail: sokolovdv82@gmail.com

*Sokolov D.V. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Phone: +7(911)719-33-33; E-mail: sokolovdv82@gmail.com

was 56.3 % (58 cases): including stage 1 in 37 (35.9 %), stage 2 in 17 (16.5 %) , stage 3 – in 4 (3.9 %) patients. In the 48th hour of the postoperative period, signs of AKI regressed and were presented in only 26 people (25.2 %), including the stage 1 in 18 (17.5 %), the stage 2 – in 5 (4.8 %), stage 3 – in 3 (2.9 %). Among the risk factors for AKI in cardiac surgery with CPB, the main effect of the anemia was revealed, especially a decrease in hemoglobin levels of less than 90 g / l and hematocrit of less than 25 %. *CONCLUSION*. Hemodilution below the "threshold" values of hemoglobin and hematocrit during the CPB provoke acute kidney injury in patients undergoing open-heart surgery.

Keywords: cardiac surgery, acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, hemodilution, hypoperfusion, oxygen delivery, oxygen consumption, oxygen extraction

Для цитирования: Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Молчан Н.С., Акмалова Р.В. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце. Нефрология 2020;24(4):37-45. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45
For citation: Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S., Akmalova R.V. Effect of cardiopulmonary buypass on the development of acute kidney injury after open- heart surgery. Nephrology 2020;24(4):37-45 (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-37-45

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире проводятся более 2 миллионов кардиохирургических операций, которые нередко (от 5 до 42 %) осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП) [1, 2]. ОПП, связанное с оперативным вмешательством на открытом сердце, является вторым по частоте после сепсис-ассоциированной почечной дисфункции [3]. Оно сопряжено с высокой вероятностью осложнений и смертности, увеличением продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ и, в целом, в лечебном учреждении, а также ростом затрат на лечение [4]. Риск смерти у таких больных остается повышенным в течение 10 лет после эпизода ОПП даже при полном восстановлении функции почек [2].

Этиология ОПП неоднозначна. Гипоперфузия почек – часто встречаемое явление при кардиохирургических операциях. Она может быть следствием воздействия комплекса факторов общей анестезии и искусственного кровообращения (ИК) [5–7]. В послеоперационном периоде триггером острой дисфункции почек также часто является сниженный сердечный выброс (СВ) [8, 9]. Длительная ишемия на фоне гипоперфузии, в конечном итоге, приводит к некрозу тубулярного эпителия и острой тубулярной дисфункции [10–12]. Внутрисосудистый гемолиз во время ИК сопровождается повышением уровня свободного гемоглобина [13], который также оказывает значительное влияние на повреждение тубулярного эпителия посредством повышения связывания оксида азота, основного микроциркуляторного вазодилатирующего агента, что ухудшает перфузию почек вследствие усиленной вазоконстрикции [14]. Определенную роль в развитии кардиохирургического ОПП играет и увеличение при гемолизе концентрации в крови свободного железа, которое нарушает клеточную пролиферацию и запускает перекисное окисление липидов и белков [15]. Однако, несмотря на большое число исследований, генез послеоперационной почечной дисфункции по-прежнему является предметом дискуссий. Идентификация причин риска ее развития – важный фактор для выработки превентивных мер по снижению вероятности появления/усугубления острой дисфункции почек.

Цель исследования: оценить роль ряда связанных с искусственным кровообращением факторов в возникновении дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Первоначально в исследование включено 97 пациентов, оперированных на сердце в плановом порядке с использованием ИК. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Трое пациентов после операции умерли в течение первых 2 сут из-за осложнений, связанных с оперативным вмешательством. В связи с этим при оценке влияния избранных нами факторов на развитие ОПП в послеоперационном периоде информация о них при анализе была из базы данных исключена.

В качестве ключевого признака для включения пациентов в исследование выбрана продолжительность оперативного вмешательства, а также периодов искусственного кровообращения (ИК) и аноксии. Продолжительность операции должна была составлять не менее 90 и не более 180 мин, экстракорпорального кровообращения – 60–95 мин, пережатия аорты – 35–90 мин.

Все пациенты оперированы в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2017 году. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Факт наличия или усугубления дисфункции почек оценивали до операции, к исходу 24-го и 48-го часа после операции согласно стадиям

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические показатели обследуемой группы (n=97)

Demographics and clinical characteristics of the group (n=97)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,7±8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Средняя площадь поверхности тела, м^2	1,8±0,03
Стадии ХБП 1/2/3/4, %	37,1/47,4/13,4/2,1
Креатинин, ммоль/л	0,104±0,039
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	80±22,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	144±31
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79±8
Среднее АД, мм. рт. ст.	66±26
Аортокоронарное шунтирование, %	50,44
Протезирование аортального клапана, %	31,04
Протезирование митрального клапана, %	12,61
Среднее время ИК, мин	142±28
Среднее время пережатия аорты, мин	76±14

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ИК – искусственное кровообращение.

острого повреждения почек KDIGO (по уровню повышения креатинина в сыворотке крови).

Перед оперативным вмешательством всем пациентам выполняли суточный мониторинг гемодинамики аппаратом Meditech ABPM-05 (Meditech Ltd., Hungary) для определения исходного среднего артериального давления (САД).

Методика анестезии при всех операциях была идентичной. При ее индукции в/в вводили растворы тиопентала-натрия (5–7 мг/кг), ардуана (0,08 мг/кг) и фентанила (0,004 мг/кг), контролируя биспектральный индекс для оценки глубины засыпания (BIS-монитор). После интубации трахеи начинали управляемую по объему принудительную искусственную вентиляцию легких с дыхательным объемом 6–8 мл/кг, частотой дыхательных движений 9–12 дых./мин, потоком газовой смеси 1 л/мин с парциальной долей кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) 50%. Инициировали ингаляционное введение севофлурана (3–4 объёмных %) до достижения 1 МАК (минимальной альвеолярной концентрации) анестетика.

Во время искусственного кровообращения газообмен обеспечивали с помощью оксигенатора, контролируя газовый состав крови и парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе. После выхода на расчетную производительность насоса аппарата искусственного кровообращения эндотрахеальное введение анестетика прекращали и переходили на подачу его непосредственно в оксигенатор через испаритель, встроенный в линию подачи газовой смеси. Доза севофлурана составляла 1,5–3 объёмных % (0,5–0,75 МАК). После выполнения основного этапа операции обратное переключение на эндотрахеальный путь введения производили при снижении расчетной производительности основного насоса менее 50% от расчетной. При этом возвращались к доперфузионной дозе препарата.

Методика искусственного кровообращения и кардиоплегии также во всех случаях была сходной. ИК всегда проводили аппаратом Maquet Jostra одной и той же бригадой. Основной этап операции выполняли при достижении умеренной гипотермии от 32 до 34 ºС. Поток крови в течении ИК поддерживали на уровне 2,4 л×мин$^{-1}$×м^2 при нормотермии с максимальным снижением не более чем до 2 л×мин$^{-1}$×м^2 при гипотермии.

Кислотно-основное состояние пациента и газовый состав крови оценивали с помощью газового анализатора IL-813 (Instrumentation Laboratories Inc., Lexington, MA). Все измерения производили с поправкой на фактическую температуру тела пациента.

Для оценки выбраны следующие факторы, способные негативно повлиять на функцию почек: а) продолжительность периода аноксии и ИК; б) уровень САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга; в) величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе ИК; г) состояние транспорта, потребления и экстракции кислорода тканями.

Расчет показателей доставки (DO_2), потребления (VO_2) и экстракции (O_2ER) кислорода производили по формулам:

DO_2= (СИ) ОСК×10×CaO_2 (1);

VO_2= (СИ) ОСК×10×(CaO_2–CvO_2) (2);

O_2ER= (VO2/DO2)×100 (3);

CaO_2= ($SpaO_2$×Hb×1,33)+(0,0031×PaO_2) (4);

CvO_2= ($SpvO_2$×Hb×1,33)+(0,0031×PvO_2) (5),

где CaO_2, CvO_2 – содержание кислорода в артериальной (a) и смешанной венозной (v) крови;

$SpaO_2$, $SpvO_2$ – сатурация артериальной (a) и смешанной венозной (v) крови (%);

PaO_2, PvO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной (a) и смешанной венозной (v) крови (мм рт. ст.);

Hb – концентрация гемоглобина (г/л);

СИ – сердечный индекс (л×мин×м^2);

ОСК – объемная скорость кровотока (л×мин×м^2).

Фиксацию исследуемых параметров проводили как накануне (точка T_0), так и во время операции: T_1 – через 15 мин после начала анестезии; T_2 –

30-я минута после начала искусственного кровообращения; T_3 – по прошествии 15 мин после завершения анестезии. Кровь забирали в специальные пробирки и гепаринизированные шприцы через артериальные и венозные порты катетеров и аппарата искусственного кровообращения. Забор смешанной венозной крови осуществляли через дистальный порт катетера Свана–Ганца. Критерием, который мог свидетельствовать о негативном влиянии выбранных факторов на функцию почек, считали прирост уровня креатинина в крови на 24-й час и 48-й час после операции по сравнению с исходным значением.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США), электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США) с статистической надстройкой «AtteStat». Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения (M±σ); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2-критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 ч после операции признаки ОПП на основании подъема уровня креатинина в сыворотке крови, согласно критериям KDIGO, были выявлены в 58 (56,3%) случаях: в том числе 1-й стадии у 37 (35,9%), 2-й стадии – у 17 (16,5%), 3-й стадии – у 4 (3,9%) пациентов. На 48-й час послеоперационного периода в ряде случаев признаки ОПП регрессировали, и наличие его констатировали уже всего у 26 человек (25,2%), в том числе 1-й стадии – у 18 (17,5%), 2-й стадии – у 5 (4,8%), 3-й стадии – у 3 (2,9%). При этом традиционные показатели гемодинамики и газообмена, отслеживаемые в интраоперационном периоде (табл. 2), были стабильными, не выходящими за пределы нормы. Тем не менее, этого оказалось недостаточно, чтобы предотвратить накопление лактата в крови (что косвенно не исключает ишемии) и избежать развития дисфункции почек. Данное

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей кровообращения во время анестезии (n=94)

Variables of hemodynamic during general anesthesia (n=94)

Показатели	15 мин после начала общей анестезии (T_1)	30 мин после начала ИК (T_2)	15 мин после окончания общей анестезии (T_3)
СИ (л/мин×м^2)	1,9±0,21(1,87)	–	2,3±0,36 (2,4)
СВ (л/мин)	3,97±1,31(3,8)	–	4,85±1,5 (4,6)
ОСК (л×мин$^{-1}$ ×м^2)	–	1,8±0,31 (1,9)	–
САД (мм рт. ст.)	79±14,2 (80)	66±12,2 (67)	80±17,2 (80)
Периферическое сосудистое сопротивление (дин×с/см$^{-5}$)	1884±588 (1816)	1327±347 (1292)	1578±477 (1564)
ЦВД (см водн. ст.)	7,18±3,6 (7)	–	11,05±3,05(11)
Артериальная кровь:			
pH	7,44±0,048 (7,44)	7,42±0,050 (7,42)	7,42±0,040 (7,42)
pO_2 (мм рт. ст.)	424±66 (421)	363±51(363)	311±66 (321)
pCO_2 (мм рт. ст.)	36,2±3,9 (35,8)	36,4±3,5 (36,2)	34,0±2,4 (33,8)
HCO_3^- (mEq/l)	24,8±1,9 (24,7)	23,9±1,9 (23,7)	22,6±1,7 (22,6)
Избыток оснований (mEq/l)	1,37±2,14 (1,4)	0,33±2,31 (0,5)	–0,71±2,02 (–0,7)
SpO_2 (%)	98,3±0,8 (98,3)	98,1±0,6(98,2)	98,1±0,7 (98,2)
Венозная кровь:			
pH	7,40±0,047(7,40)	7,38±0,048(7,38)	7,38±0,039(7,38)
pO_2 (мм рт. ст.)	52,6±9,4 (51)	52,8±9,6 (51)	41,8±5,0 (42)
pCO_2 (мм рт. ст.)	40,5±4,3 (40,5)	41,2±4,0 (41,1)	38,9±2,7 (38,8)
HCO_3^- (mEq/l)	25,5±2,0 (25,5)	24,9±2,5 (24,9)	23,7±1,7 (23,7)
Избыток оснований (mEq/l)	1,34±2,13 (1,5)	0,48±2,74 (0,4)	–0,48±2,02 (–0,5)
Лактат (ммоль/л)	1,28±0,6 (0,9)	2,8±1,6 (2,34)	3,68±1,3 (3,06)

Примечание. СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; ОСК – объемная скорость кровотока; САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление.

обстоятельство лишь подтвердило необходимость углубленной оценки роли в развитии почечной дисфункции потенциально небезопасных изменений параметров гомеостаза, которые могут иметь место при проведении анестезии при кардиохирургических вмешательствах.

Влияние продолжительности периода аноксии и ИК на развитие ОПП в послеоперационном периоде. Как и ожидалось, полученные данные подтвердили наличие достоверной связи между ростом уровня лактата в смешанной венозной крови после окончания анестезии (точка T_3) с длительностью ИК (*r=0,361, p=0,000*). Связь с продолжительностью аноксии также имелась, но значительно слабее (*r=0,279*, *p=0,006*). Вместе с тем, какой-либо достоверной корреляции этих факторов с фактом развития ОПП через 24 ч и 48 ч выявлено не было (*r=0,171, p=0,10 и r=0,151, p=0,147,* соответственно*)*.

Уровень САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга, также не проявили существенной связи с развитием послеоперационной почечной дисфункции. На 30-й минуте ИК коэффициент корреляции между САД и ОПП был практически равен «0» и на 24-й час составил всего 0,003 (p=0,973), а на 48-й час – 0,051 (p=0,629). Достоверное снижение САД на данном этапе по сравнению с исходным уровнем также нельзя было считать причиной ОПП. Очень слабая корреляционная связь между ΔСАД (T_0–T_2) и ОПП (на 24-й час) (r=0,191) была еще и недостоверной (p=0,065). Роль САД в процессе формирования почечной дисфункции к концу операции становилась более отчетливой, несмотря на возвращение его к исходным значениям. Значения САД через 15 мин после окончания анестезии хотя и имели по-прежнему очень слабую связь с ОПП, но она становилась достоверной: на 24-й час r= –0,215 (p=0,037), на 48-й час – r= –0,393 (p=0,00).

Влияние величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе ИК на развитие ОПП. При использовании искусственного кровообращения обеспечение объемного кровотока осуществляется на основании расчетных параметров. В связи с этим гипотетически не исключается гипоперфузия почек с последующим их повреждением. Однако выполненный статистический анализ в наших наблюдениях не выявил даже слабой зависимости развивающейся дисфункции почек от величин сердечного индекса и объемной скорости кровотока как на этапе T_2, так и на этапе T_3. Причем такая зависимость, в том числе, не дала о себе знать и у пациентов, у которых признаки ОПП сохранялись через 48 ч после операции, т.е. в тех случаях, когда степень почечного повреждения была наиболее сильной.

Взаимосвязь *показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода* во время искусственного кровообращения и после завершения анестезии с фактом развития острого почечного повреждения отражена в табл. 3. Представленные в ней данные указывают пусть на слабую, но все же достоверную зависимость возникновения дисфункции почек от содержания кислорода в крови, прежде всего, конечно, артериальной (p<0,05), но так же и венозной (p<0,1). Наиболее отчетливо такая связь проявилась у пациентов с более тяжелыми расстройствами функции почек, сохранявшимися и через 48 ч после операции. При этом повреждающий эффект дал о себе знать именно во время искусственного кровообращения (30-я минута), а не на исходе операции, когда уже была восстановлена работа сердца и осуществлена компенсация кровопотери.

Как было указано выше (см. алгоритмы 4 и 5), содержание кислорода в крови зависит от уровня в ней гемоглобина, степени его насыщения кислородом, а также от парциального давления кислорода. Результаты нашего анализа показали, что главную роль при этом играет именно уровень гемоглобина. Факт корреляции между ним и ОПП оказался достоверным (табл. 4), причем данная зависимость была тем отчетливее, чем сильнее было повреждение почек после операции, и чем сильнее были выражены гемодилюция и анемия (снижение уровня Нв на 30-й минуте ИК ниже 90 г/л и снижение уровня гематокрита ниже 25%). Зависимость же почечной дисфункции от сатурации крови и $p_{a(v)}O_2$ отсутствовала: значения коэффициента корреляции были не просто очень низкими («r» в границах 0,018–0,086), но и недостоверными (p>0,3). Как и при оценке значимости в генезе почечного повреждения транспорта кислорода негативное воздействие гемодилюции, скорее всего, было сформировано во время искусственного кровообращения. Важно отметить, что на данном этапе на фоне высоких значений парциального давления кислорода в артериальной крови имело место снижение доставки кислорода тканям, хотя и при одновременном уменьшении его потребления (как результат снижения метаболической активности вследствие анестезии и гипотермии). Тем не менее, то обстоятельство, что в конце операции (т.е. после восстановления работы сердца и периферического кровотока, устранения гемодилюции и увеличения уровня гемоглобина) потребление O_2 в наших наблюдениях увеличива-

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода с фактом развития острого почечного повреждения

Association between AKI and oxygen delivery, consumption, oxygen extraction coefficient

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и значимость коэффициента корреляции (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
Этап T_2 (30-я минута ИК)		
Доставка кислорода	r=–0,049, p=0,636	r=–0,106, p=0,228
Потребление кислорода	r=0,103, p=0,322	r=–0,037, p=0,722
Коэффициент экстракции кислорода	r=0,121, p=0,247	r=–0,045, p=0,665
$SpvO_2$	r=–0,068, p=0,517	r=0,018, p=0,862
PvO_2	r=–0,038, p=0,718	r=0,073, p=0,486
CaO_2	**r=–0,176, p=0,091**	**r=–0,236, p=0,023**
CvO_2	r=–0,152, p=0,145	**r=–0,198, p=0,057**
$\Delta PavCO_2$	r=0,040, p=0,703	r=–0,026, p=0,801
Этап T_3 (15-я минута после завершения анестезии)		
Доставка кислорода	r=–0,033, p=0,753	r=–0,106, p=0,308
Потребление кислорода	r=–0,007, p=0,244	r=–0,102, p=0,328
Коэффициент экстракции кислорода	r=0,003, p=0,981	r=–0,057, p=0,585
$SpvO_2$	r=0,026, p=0,802	r=0,086, p=0,411
PvO_2	r=0,052, p=0,617	r=0,109, p=0,294
CaO_2	r=–0,049, p=0,640	r=–0,034, p=0,745
CvO_2	r=–0,032, p=0,760	r=0,000, p=1,000
$\Delta PavCO_2$	r=–0,047, p=0,656	r=–0,053, p=0,611
Лактат	**r=0,216, p=0,036**	r=0,121, p=0,244

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязь уровней гемоглобина (г/л) и гематокрита (%) с фактом развития острого почечного повреждения

Association between AKI and hemoglobin (g/l), hematocrit (%)

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и их значимость (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
До операции		
Гемоглобин	**r=–0,243, p=0,018**	**r=–0,262, p=0,011**
Гематокрит	**r=–0,223, p=0,031**	**r=–0,230, p=0,026**
Этап T_2 (30-я минута ИК)		
Гемоглобин	r=–0,176, p=0,090	**r=–0,260, p=0,011**
Гематокрит	r=–0,140, p=0,179	**r=–0,213, p=0,039**
Пациенты, у которых во время анестезии отмечены значения		
Гемоглобин (<90 г/л)	**r=0,343, p=0,001**	**r=0,318, p=0,002**
Гематокрит (<25 %)	**r=0,239, p=0,020**	**r=0,305, p=0,003**
Этап T_3 (15-я минута после завершения анестезии)		
Гемоглобин	r=–0,076, p=0,467	r=–0,099, p=0,343
Гематокрит	r=0,002, p=0,983	r=–0,027, p=0,793

лось на 42,1% (в том числе на 31,6% по сравнению с исходным уровнем), экстракция кислорода – на 39% (на 23,9% в сравнении с первоначальным значением), воспринималось нами как проявление восполнения тканями, пребывавшими в условиях аноксии, своих энергетических потребностей (табл. 5). Накопление лактата в венозной крови с этих позиций могло восприниматься как косвенное подтверждение перенесенной ими (в том числе тканью почек) ишемии. Аргументом в пользу такого заключения могут служить данные, представленные на рисунке, демонстрирующие зависимость между значениями предоперационного уровня гемоглобина и лактата на 30-й минуте искусственного кровообращения, а также выявленная корреляция между уровнем лактата в третьей точке исследования и фактом развития ОПП в послеоперационном периоде (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили большую вероятность почечной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах (у 56,3% пациентов через 24 ч и 25,2% через 48 ч), что, в целом, соответствует данным других авторов [16]. Обратила на себя внимание транзиторность изменений: через 48 ч после операции у половины больных признаки повреждения почек (по KDIGO) уже отсутствовали. Это обстоятельство указывает на то, что факторы агрессии в интраоперационном периоде достаточно значимы для того, чтобы на какой-то период вызвать дезадаптацию ауторегуляции скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, при прекращении воздействия повреждающих факторов и отсутствии тяжелого повреждения паренхима почки в состоянии восстановить процесс фильтрации креатинина. В то же время, сохранение повышенного уровня этого показателя через 48 ч после оперативного вмешательства свидетельствует о том, что в ряде случаев адаптационные механизмы могут быть неэффективны, быстрая компенсация нарушенной функции почек за счет функциональных резервов невозможна. В такой ситуации надо думать

Таблица 5 / Table 5

Динамика показателей газообмена в тканях во время анестезии

Variables of gas exchange in tissues during anesthesia

Параметры	15 мин после начала общей анестезии (T_1)	30 мин после начала ИК (T_2)	15 мин после окончания общей анестезии (T_3)
p_aO_2 (мм рт. ст.)	424±66(421)	363±51(363)	311±66(321)
Доставка кислорода (мл×мин$^{-1}$×м$^{-2}$)	255±49 (249)	234±41 (233)	284±47 (282)
Потребление кислорода (мл×мин$^{-1}$×м$^{-2}$)	52±11 (52)	44±10 (44)	76±17 (73)
Экстракция кислорода (%)	20,7±4,6(20,7)	19,0±4,4(19)	27,2±5,8(26,9)

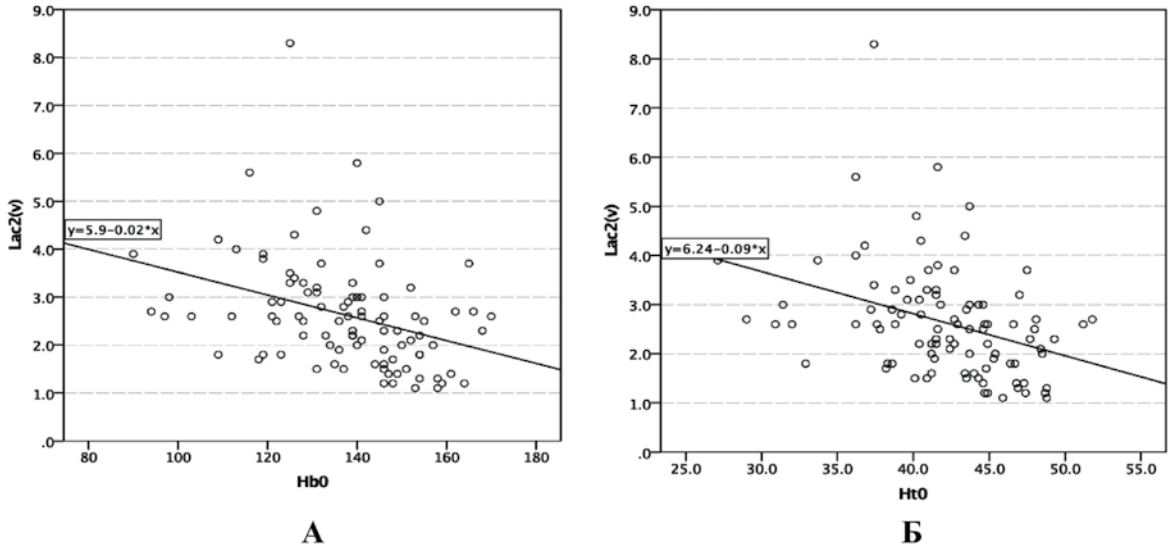

Рисунок. Зависимость уровня лактата в смешанной венозной крови на 30-й минуте после начала ИК (Lac2) от предоперационных уровней: А – гемоглобина (Hb0) и Б – гематокрита (Ht0)

Figure. Association of lactate level in mixed venous blood on 30 minutes of CPB (Lac2) and level of hemoglobin and hematocrit before surgery: A – hemoglobin (Hb0), B – hematocrit (Ht0)

либо о более глубоких интраоперационных изменениях почечной паренхимы, либо о дополнительном воздействии на нее негативных факторов в ближайшем послеоперационном периоде. С практических позиций это имеет большое значение, поскольку указывает на необходимость обращать внимание не только на повреждающие факторы в ходе операции, но и после нее (дегидратация, гиперволемия, вазопрессорная терапия и пр.), которые могут мешать почкам восстанавливать свои функции максимально быстро.

При оценке интраоперационных факторов, способных привести к повреждению почек, довольно часто упоминается искусственное кровообращение [17]. Это вполне понятно, поскольку внутренний слой внешней части мозгового вещества чрезвычайно чувствителен к ишемическому повреждению. При искусственном же кровообращении сердечный выброс протезируется, характер кровотока – непульсирующий, оптимальный целевой уровень среднего артериального давления при этих условиях до сих пор не определен. Неадекватный для конкретного пациента объемный кровоток может быть причиной ишемии тканей, в том числе почек, несмотря на предпринимаемые различные меры по органопротекции (гипотермия, глубокая анестезия, прекондиционирование и пр.). Однако нам не удалось проследить прямой связи между ИК (с конкретным периодом аноксии миокарда) и фактом развития острой дисфункции почек [18, 19]. Безусловно, это не дает оснований отрицать такую связь в принципе, поскольку исследование имело определенные ограничения: мы обеспечивали стандартизацию выборки на основании конкретизации продолжительности как ИК, так и периода аноксии. Возможно, при формировании группы по иным критериям, предусматривающим различия в продолжительности перфузии, ассоциация ее с ОПП и проявится, тем более что связь временных показателей ИК с уровнем лактата к 15-й минуте после общей анестезии (T_3) и уровня лактата в точке T_3 в смешанной венозной крови с фактом острой дисфункции почек через 24 ч (слабая, но достаточно достоверная) нами была прослежена.

Вопрос о влиянии конкретных параметров гемодинамики (ОСК, СИ, САД) на нарушение функции почек при операциях на сердце остается дискутабельным. Например, рекомендуемые

во время ИК параметры САД > 70 мм рт. ст. и уровень доставки кислорода >300 мл×мин$^{-1}$×м$^{-2}$ основаны лишь на небольшом пилотном исследовании. Признается, что они требуют дальнейшего обоснования [20]. Полученные нами данные не показали прямой связи ОСК, СИ и САД на основном этапе операции с развитием ОПП после оперативного вмешательства ни через 24 ч, ни через 48 ч. Вместе с тем, факт достоверной корреляции между восстановившимся до исходных значений в конце анестезии (T_3) уровнем САД и фактом ОПП (не только через 24 ч, но и через 48 ч после операции) наводит на мысль об определенной роли реперфузионных процессов в формировании острой дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде, что может составить предмет самостоятельного исследования.

Значительно меньше внимания в литературе уделяется влиянию на развитие ОПП интраоперационной гемотрансфузионной тактики, хотя на протяжении последних 10–15 лет вопросы трансфузионной терапии весьма активно обсуждались на страницах специальной литературы. Итогом этих дискуссий явился переход на так называемую рестриктивную тактику в отношении гемотрансфузии, допускающую ограничение использования эритроцитсодержащих сред с поддержанием целевых значений гемоглобина в пределах 70–80 г/л [21, 22]. Современные руководства по проведению экстракорпорального кровообращения при оперативных вмешательствах на открытом сердце также рекомендуют рестриктивный подход к трансфузии препаратов крови [23–25]. Вместе с тем, еще в 2013 г. G.M.T. Hare et al. [26] в эксперименте доказали, что при снижении уровня гемоглобина со 140 до 50 г/л напряжение кислорода в ткани почек довольно быстро падает, причем значительно в большей степени, чем в головном мозге. Показано также, что коррекция анемии ультрафильтрацией (выведением «прайма») сопровождается снижением частоты ОПП [27]. Найденная нами сильная обратная корреляция между низким содержанием кислорода в артериальной крови на 30-й минуте ИК и тяжестью ОПП через 48 ч, подтверждает важность гемического фактора в формировании почечной дисфункции, в связи с чем подходы к поддержанию целевых показателей периоперационного гемоглобина и гематокрита требуют дополнительного изучения и обоснования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транзиторная дисфункция почек имеет место практически у каждого второго (56,53 %) кардиохирургического пациента, оперируемого с использованием искусственного кровообращения. Одним из факторов, способствующих ее развитию, является острая анемия вследствие кровопотери и создаваемой при проведении искусственного кровообращения гемодилюции. Полученные данные не позволяют ни подтвердить, ни исключить зависимость развития почечного повреждения от других факторов, связанных с искусственным кровообращением (объемная скорость кровотока, величина сердечного выброса, уровень среднего артериального давления).

БИБЛИОГРАФИЧЕКСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Weisse AB. Cardiac surgery: a century of progress. *Tex Heart Inst J* 2011;38:486–490

2. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444–2453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011

3. Mao H, Katz N, Ariyanon W et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med* 2013;3:178–199. doi: 10.1159/000353134

4. Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth* 2016;19:687–698. doi: 10.4103/0971-9784.191578

5. Kidher E. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:89. doi: 10.1186/1749-8090-9-89

6. Полушин ЮС, Соколов ДВ. Острое повреждение почек в периоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2018;15(1):46–54. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54

Polushin YS, Sokolov DV. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2018;15(1):46–54 (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54

7. Молчан НС, Шлык ИВ, Шиганов МЮ и др. Влияние десфлурана и севофлурана на гемодинамический профиль пациентов при прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2016;13(1):10–18. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-1-10-18

Molchan NS, Shlyk IV, Sliiganov MY et al. Impact of desflurane and sevoelurane oh the hemodyhamic proeile ih the patiehts with direct myocardial revasculization uhder cardio-pulmonary bypass. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2016; 13(1):10–18 (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-1-10-18

8. Lameire NH, Bagga A, Cruz D et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet* 2013;382(9887):170–179. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60647-9

9. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M et al. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12:320–330. doi: 10.1177/1089253208328582

10. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1539–1549. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00631.x

11. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J* 1999;341:233–249. doi: 10.1042/0264-6021:3410233

12. Webster KA. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:141–150. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00032-7

13. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients under-

going cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* 2008;40:257–267

14. Vermeulen-Windsant IC. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol* 2014;5:340. doi: 10.3389/fphys.2014.00340

15. Billings FT 4th, Yu C, Byrne JG et al. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery. *Cardiorenal Med* 2014:4:12–21. doi:10.1159/000357871

16. Ramos KA, Dias CB. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018;33(5):454–461. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0084

17. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2012. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138. doi: 10.1159/000339789

18. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE et al. Acute renal failure after coronary surgery: a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41(4):237–241. doi: 10.1055/s-2007-1013861

19. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H et al. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Critical Care* 2013;17(6):R293–R293. doi: 10.1186/cc13159.

20. Magruder JT, Crawford TC, Harness HL et al. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:118–25. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.016.

21. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/eja.0000000000000630

22. Availability, safety and quality of blood products. In: Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17-21 May 2010. Resolutions and decisions, annexes. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHA63/2010/REC/1; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, accessed 13 February 2013):19–22

23. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003:125(6):1438–1450. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73291-1

24. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA et al. Low Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass is Associated With Increased Risk of Perioperative Stroke in Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005;80(4):1381–1387. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.137

25. Boutin A, Moore L, Green RS et al. Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: A retrospective cohort study 2018 *Journal of Critical Care* 2018;45:133–139. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.023

26. Hare GMT, Tsui AKY, Ozawa S, Shander A. Anaemia: Can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2013;27(1):85–98. doi: 10.1016/j.bpa.2012.12.002

27. Matata BM, Scawn N, Morgan M et al. A single-center randomized trial of intraoperative zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for patients with impaired kidney function undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1236–1247. doi: 10.1053/j.jvca.2015.02.020

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Академик РАН, проф. Полушин Юрий Сергеевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(812)338-60-77; e-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Соколов Дмитрий Васильевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(911)719-33-33; e-mail: sokolovdv82@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7165-4701

Молчан Николай Сергеевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(953)170-07-06; e-mail: johnwolver2@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8472-2048

Акмалова Регина Валерьевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии Тел.: +7(911)009-12-34; e-mail: regina.akmalova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7689-5152

About the authors:

Acad. RAS, Prof. Yury S. Polushin, MD, PhD, DMedSci.
Affilation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Phone: +7(812)338-60-77; e-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Dmitry V. Sokolov, MD
Affilation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, faculty assistant. Phone: +7(911)719-33-33; E-mail: sokolovdv82@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7165-4701

Nikolay S. Molchan, MD, PhD
Affilation: 197022, Russia, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, faculty assistant. Phone: +7(953)170-07-06; e-mail: johnwolver2@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8472-2048

Regina V. Akmalova, MD
Affilation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Phone: +7(911)009-12-34 e-mail: regina.akmalova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7689-5152

Поступила в редакцию: 05.11.2019
Принята в печать: 20.05.2020
Article received: 05.11.2019
Accepted for publication: 20.05.2020