

На правах рукописи

ПЛОТНИКОВА Екатерина Викторовна

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ
СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Архангельск
2012

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Миролубова Ольга Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Попов Владимир Викторович
доктор медицинских наук, профессор Есяня Ашот Мовсесович

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2012 года в __ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.004.02 при ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» по адресу: 163061, г. Архангельск. Троицкий проспект, 51.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Северного государственного медицинского университета (163061, г. Архангельск. Троицкий проспект, 51)

Автореферат разослан «__» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
Совета по защите докторских и
кандидатских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Титова Л. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Острое повреждение почек (ОПП), у пациентов подвергшихся кардиохирургическому лечению в условиях искусственного кровообращения (ИК) встречается в 1- 30 % случаев (Rossner M. et al., 2006) Летальность при этой патологии остаётся высокой 14,5 %. (Hobson C. et al., 2009)

ОПП, требующее заместительной почечной терапии (ЗПТ), до сих пор является осложнением, ухудшающим исходы операций на открытом сердце, и встречается в 1-7 % случаев (Bucerius J. et al., 2004). От 1 до 5 % пациентов, которые получали ЗПТ в период ОПП, часто остаются зависимыми от диализа (Leacche M. et al., 2006). Даже минимальные изменения сывороточного креатинина (сКр) в послеоперационном периоде приводят к снижению продолжительности жизни (Lassnigg A. et al., 2004; Hobson C. et al., 2009). В проведенном ранее исследовании независимым фактором риска, ассоциированным с ОПП, оказался тип операции – клапанная хирургия по сравнению с изолированным аортокоронарным шунтированием (Grayson A. et al., 2003).

В последние годы расширяется спектр исследований, направленных на изучение роли новых биомаркеров развития ОПП. В последнее время возрос интерес к цистатину С (ЦисС), как эндогенному маркеру скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ЦисС представляет собой полипептид, состоящий из 120 аминокислотных остатков, экспрессируется практически всеми клетками органов человека. ЦисС практически полностью фильтруется в почечных клубочках, не секретируется проксимальными канальцами, поэтому он является наиболее надёжным индикатором сохранённой функции гломерулярной фильтрации (Koenig W. et al., 2005). Определение концентрации ЦисС в сыворотке крови находит применение при выявлении ранних нарушений СКФ у лиц с различными заболеваниями почек, также обсуждаются возможности использования ЦисС в кардиологии (Резниченко Н. Е., 2009). Представляют интерес сведения о том, что сочетанное измерение ЦисС и предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является значимой комбинацией биомаркеров для предсказания кардиоваскулярной смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью (Alehagen U. et al., 2009).

Известны немногочисленные данные об определении плазменного ЦисС у пациентов подвергнутых искусственному кровообращению (ИК) и его полезности в ранней диагностике ОПП (Krawczeski C.D. et al., 2010; Wald R. et al., 2010; Svenmarker S. et al., 2011).

Выявление дооперационных факторов риска ОПП и оценка исходов этого состояния после протезирования клапанов сердца у пациентов с различной этиологией пороков являются актуальными прежде всего для врачей терапевтов, которые наблюдают пациентов до и после операций на клапанах

сердца (Khetarpal S., 2007). Прогнозирование этих состояний позволит улучшить подготовку больных к кардиохирургическому вмешательству и целенаправленно проводить нефропротективную стратегию в послеоперационном периоде. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы и необходимости более детального изучения роли новых биомаркеров в ранней диагностике острого почечного повреждения.

Цель исследования. Выявить факторы риска острого повреждения почек и оценить возможность использования сывороточного цистатина С в качестве раннего маркера его развития у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения и проследить динамику функции почек в отдаленном периоде.

Задачи исследования.

1. Определить динамику скорости клубочковой фильтрации в зависимости от этиологии порока у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.
2. Определить частоту и степень тяжести острого повреждения почек и выявить факторы риска потребности в заместительной почечной терапии у больных после клапанного протезирования.
3. Разработать прогностические модели для оценки риска развития острого повреждения почек у пациентов с клапанной болезнью сердца, которым предстоит протезирование клапанов в условиях искусственного кровообращения.
4. Оценить возможность использования сывороточного цистатина С в качестве раннего маркера развития острого повреждения почек после протезирования клапанов сердца.
5. Проследить динамику функции почек и клинические исходы в ближайший и отдаленный периоды после операции протезирования клапанов сердца.

Научная новизна. Определены факторы риска снижения скорости клубочковой фильтрации и развития острого повреждения почек: возраст пациента, дооперационная скорость клубочковой фильтрации, время искусственного кровообращения. Впервые в отечественной литературе доказана возможность использования цистатина С в качестве раннего маркера развития тяжелой стадии острого повреждения почек с потребностью в заместительной почечной терапии и для прогнозирования развития постперикардотомного синдрома. Установлены взаимосвязи предшественника мозгового натрийуретического пептида с показателями функции почек, показано отрицательное влияние перенесенного острого повреждения почек после искусственного кровообращения на скорость клубочковой фильтрации в отдаленном периоде.

Практическая значимость. Предложен способ прогнозирования тяжелой стадии острого повреждения почек с потребностью в гемодиализе у пациентов после протезирования клапанов сердца с искусственным кровообращением по динамике изменения цистатина С и диагностический тест прогнозирования риска этого состояния по предполагаемому времени искусственного кровообращения. Предложен способ прогнозирования риска развития постперикардитомного синдрома после протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения. На основании регрессионных моделей составлены формулы для прогнозирования скорости клубочковой фильтрации через 24 часа после протезирования клапанов сердца и через год после операции. Установлено, что пациенты, перенесшие острое повреждение почек в раннем периоде после искусственного кровообращения имеют риск прогрессирования хронической болезни почек в отдаленном периоде и нуждаются в нефропротективной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска, влияющими на снижение скорости клубочковой фильтрации через 24 часа после операции протезирования клапанов сердца и развитие острого повреждения почек, являются длительность искусственного кровообращения, исходная величина скорости клубочковой фильтрации и возраст пациентов.
2. Определена возможность использования сывороточного цистатина С после протезирования клапанов сердца с искусственным кровообращением в качестве маркера риска развития тяжелой стадии острого повреждения почек с потребностью в диализе и постперикардитомного синдрома.
3. Острое повреждение почек после протезирования клапанов сердца развивается у 50% больных и сопровождается прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации в отдаленном периоде.
4. Через год после операции отмечается разноплановая динамика функции почек: уменьшается число пациентов с 1 и 4 стадиями хронической болезни почек и возрастает со 2 и 3 стадиями, выжившие больные с потребностью в заместительной почечной терапии после операции не имели зависимости от диализа в отдаленном периоде.

Апробация диссертационного материала. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II и III Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (СГМУ, 2009, 2010 г.), на XIV ежегодной сессии научного центра в НИИ Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2010 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011 г.).

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для диссертационных исследований.

Работа выполнена по плану НИР Северного государственного медицинского университета «Здоровье населения Европейского Севера» (номер государственной регистрации 01201061273).

Внедрение результатов работы. Результаты работы внедрены в процесс обучения на факультете повышения квалификации, студентов лечебного факультета на кафедре факультетской терапии СГМУ (акт внедрения от 5.09.2011 г.). Внедрено рационализаторское предложение (удостоверение 5/11 от 20.05.2011 г., выдано СГМУ).

Структура и объем работы. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из 4 глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 10 источников отечественных авторов и 156 источников зарубежных авторов. Работа содержит 21 таблицу и иллюстрирована 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект исследования. Всего в работу включен 161 пациент с клапанной болезнью сердца, которым выполнено протезирование клапанов в условиях ИК, и 15 здоровых добровольцев.

Исследование проходило в 2 этапа. Объектом 1-го этапа стали 113 пациентов, из них 51 (45,1%) женщина и 62 (54,9%) – мужчины, которым выполнено протезирование клапанов сердца в условиях ИК в МУЗ «Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Е.Е. Волосевич» г. Архангельска в 2008 году. Объектом 2-го этапа были 48 пациентов, мужчин и женщин было поровну – 24 (50%), которым выполнено протезирование клапанов сердца в условиях ИК в том же лечебном учреждении в 2009, 2010 годах.

Критерии включения в 1-2 этапы исследования: 1). Операция на клапанах сердца в условиях ИК. 2). Мужчины и женщины старше 18 лет. 3). Согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** 1). Предоперационная почечная недостаточность, требующая остро́го или хронического диализа. 2). Комбинированная операция (АКШ и вмешательство на клапанах сердца). 3). Сахарный диабет (только для 2-го этапа) 4). Лечение кортикостероидами (только для 2-го этапа)

Госпитальные исходы были оценены на всей когорте пациентов (n=161). Отдаленные исходы, включающие жизненный статус и изменение функции почек путем сравнения стадии хронической болезни почек (ХБП) до операции и через год после протезирования клапанов сердца были оценены у 85 больных.

В ходе первого этапа исследования: 1). Оценивалась функция почек по СКФ, рассчитанной по формулам MDRD и Кокрофта-Голта: исходная (до операции); через 24 часа после операции; в конце госпитального периода; через год после операции. 2). Определялась тяжесть ОПП в пределах 48 часов по классификации «RIFLE». 3). Определялись факторы риска развития ОПП в стадии недостаточности с потребностью в ЗПТ. В ходе второго этапа исследования: 1). До операции и после ИК исследовали: сКр через 24 и 48 час; сывороточный ЦисС через 24 час; СКФ по формуле MDRD; NT-pro-BNP через 24 час. 2). Учитывали развитие: ОПП в течение 48 часов после операции по «RIFLE» и потребность в ЗПТ; постперикардиотомного синдрома (ППТС) в госпитальный период.

Методы исследования. Сбор данных осуществлялся с помощью специально разработанной индивидуальной карты пациента, которая включала в себя анамнез: определение фоновых заболеваний, сопутствующей патологии: наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболевания почек.

Общеклиническое обследование.

Антропометрическое исследование: измерялся рост с точностью до 0,1 см; измерялась масса тела с точностью до 0,1 кг без обуви и верхней одежды; рассчитывался ИМТ по формуле Кетгле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{вес, кг/рост, м}^2$.

Рассчитывалась СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73 м²: $\text{СКФ} = 145 \times (\text{стандартизованная сКр}) - 1,154 \times (\text{возраст}) - 0,203 \times (0,742 \text{ для женщин}) \times (1,210 \text{ для афроамериканцев})$; Формула Кокрофта-Голта: Клиренс креатинина (КК) = $[(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}] / 72 \text{ сКр} \times 0,85$ (для женщин); СКФ рассчитывалась дополнительно по ЦисС по формуле Хоука: $\text{СКФ} = 80,35/\text{ЦисС} - 4, 32$.

ОПП определялось согласно RIFLE классификации по изменению сКр (максимальное значение в течение 48 часов после операции сравнивалось с исходным уровнем) и снижению темпа мочеотделения (МО). Больные были стратифицированы как, «без ОПП», «RIFLE-R (риск)» в случае повышения содержания сКр в 1,5 раза (до 2 раз) или $\text{МО} < 0,5 \text{ мл/кг/час} \times 6 \text{ час}$. «RIFLE-I (повреждение)» – повышение содержания сКр в 2 раза (до 3 раз) или $\text{МО} < 0,5 \text{ мл/кг/час} \times 12 \text{ час}$. «RIFLE-F (недостаточность)» – повышение сКр в 3 раза или содержание сКр $\geq 350 \text{ мкмоль/л}$. $\text{МО} < 0,3 \text{ мл/кг/час} \times 24 \text{ час}$. Утрата функции («Loss») – персистирующая ОПН более 4 недель. Терминальная стадия почечного заболевания («End-stage») – персистирование почечной недостаточности более 3 месяцев.

ИК проводилось в условиях нормотермии (36,6°C), и умеренной гипотермии (32°C). Использовали аппарат Jostra HL 20 (Maquet, Швеция) в не пульсирующем режиме с индексом перфузии 3 л/мин/м². Остановку сердечной деятельности и защиту миокарда осуществляли холодным (4-6°C) кардиopleгическим раствором Бретшнайдера (Кустодиол, Др.Франц Кёлер

Хеми ГмБХ, Германия). Кардиоплегический раствор доставлялся антеградно, однократно, в объёме 3 л.

Инструментальные методы. Трансторакальная ЭХО-КС выполнялась в одно-, двух- и четырехкамерном режимах на аппарате GE Vivid i (Израиль, 2007) кардиологическим датчиком с частотой 1,7 – 3,4 МГц по стандартным методикам с использованием импульсного и непрерывно-волнового доплеровского режимов. Определялись общепринятые показатели, вид и тяжесть клапанного порока, фракция изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) по Simpson и Teicholz до и после операции.

Определение уровня креатинина проводилось в сыворотке методом кинетической реакции Яффе в буфере без депротеинизации, NT-proBNP (BCM Diagnostics, США, Италия) – при помощи тест-систем для количественного определения методом электрохемилюминесцентного иммунного анализа. В свежемороженой сыворотке определялся количественный уровень биомаркера почечной дисфункции ЦисС методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (Cys, Biovendor, Чехия) для количественного определения ЦисС человека. Исследование проводилось на автоматическом анализаторе Anthos 2020, Швеция. Результаты представлены в мкмоль/л для сКр; пг/мл для pro-BNP; в мг/л для ЦисС.

Методики заместительной почечной терапии. Пролонгированная вено-венозная гемофильтрация на аппарате «Multifiltrate» фирмы Fresenius, Германия. Интермиттирующие методики: гемодиализ, гемодиализация на аппаратах 4008S фирмы Fresenius, Германия.

Методы математической обработки результатов исследования. Анализ полученных данных выполнен с использованием программы медицинской статистики SPSS, версия 18.0. Вариационные ряды обследовались на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены как $M \pm SD$ в случае нормального распределения и Me (25, 75 percentile) при иных распределениях. При сравнении средних значений двух независимых групп в случае нормального распределения использован двусторонний t-критерий Стьюдента, при других – непараметрический критерий Манна-Уитни. Дихотомические переменные сравнивались с использованием χ^2 . При сравнении двух парных выборок использован непараметрический тест Вилкоксона, при множественном сравнении – тест Фридмана. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$. Применялись метод повторных измерений ANOVA. При множественном сравнении использована поправка Бонферрони. Использованы корреляционный анализ (линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена). В случае номинальных и порядковых переменных для вычисления зависимостей между ними использован кросстабуляционный анализ, статистическую значимость определяли критерием χ^2 , силу связи – критериями Крамера или Фи. Применялись множественный линейный регрессионный анализ, множе-

ственный логистический регрессионный анализ, ROC – кривые для определения чувствительности и специфичности предикторов.

Характеристика обследованных больных. В группе 1-го этапа исследования средний возраст больных составил $50,5 \pm 12,3$ года. В группе 2-го этапа исследования средний возраст больных – $52,6 \pm 11,0$ лет, возраст мужчин составил – $49,0 \pm 10,2$ года и достоверно отличался от возраста женщин – $56,2 \pm 10,6$ года ($p=0,019$). 15 здоровых добровольцев были включены в исследование методом случайной выборки на основании следующих критериев: 1). Отсутствие анамнестических указаний на ХБП; 2). Отсутствие сахарного диабета; 3). Не принимает глюкокортикостероиды; 4). Согласие на участие в исследовании.

В обеих группах преобладающим этиологическим фактором были хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), инфекционный эндокардит (ИЭ) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим группам

Этиология	Абс. число, (%) (n=113)	Абс. число, (%) (n=48)
ХРБС	50 (44,2%)	21 (43,8%)
Инфекционный эндокардит	36 (31,9%)	16 (33,3%)
Склеродегенеративные	13 (11,5%)	4 (8,3%)
Другие причины	14 (12,4%)	7 (14,6%)

Среди больных обеих групп преобладали пациенты со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по СКФ до операции ПК с ИК

Градация	СКФ мл/мин/1,73 м ²	До операции (абс., %) (n=113)	До операции (абс., %) (n=48)
1	> 90	54 (47,8%)	17 (35,4%)
2	60 – 89	41 (36,3%)	25 (52,1%)
3	30 – 59	16 (14,1%)	5 (10,4%)
4	15 – 29	1 (0,9%)	1 (2,1%)
5	< 15	1 (0,9%)	0 (0%)

Длительность заболевания зависела от этиологии порока и имела значимое различие ($F=13,453$; $p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Длительность заболевания в зависимости от этиологии порока

Причина порока	Число больных	Годы, М±m	P
ХРБС	50	18,10±2,43	
ИЭ	36	1,38±0,49*	<0,001
Склеродегенеративные	13	5,92±1,99*	0,011
Прочие	14	7,79±2,33*	0,038
Итого	113	10,09±1,34	

* множественные сравнения с ХРБС (поправка Бонферрони)

Сахарным диабетом страдали 3 (2,7%) пациента, артериальной гипертензией – 52 (46,0%) человека, ожирением – 35 (31,0%). Гломерулонефрит имел место у 8 (7,1%) пациентов с ИЭ и был проявлением основного заболевания.

Средняя продолжительность ИК составила 139,3±41,5 минуты, время пережатия аорты – 101,8±33,6 минут.

На 1-м этапе исследования 58 больным (51,3%) были имплантированы механические клапанные протезы и 52 (46,0%) – биологические. Были использованы следующие виды биологических протезов: гомографты, ксенографты, аутографты (операция Росса). Трем пациентам были выполнены реконструктивные операции, без имплантации протезов.

На 2-этапе большинству пациентов выполнено многоклапанное вмешательство (табл.4)

Таблица 4

Распределение больных по виду операции (n = 48)

Вид операции	Число больных	%
АК (Бентала)	1	2,1
Операция лабиринт	1	2,1
Протезирование АК	9	18,8
Протезирование АК+МК	1	2,1
Протезирование АК+МК (пластика)	3	6,3
Протезирование АК+МК (пластика)+ТК (пластика)	6	12,5
Протезирование АК+МК+ТК (пластика)	16	33,3
МК (пластика)+ТК (пластика)	2	4,2
Протезирование МК+ТК (пластика)	9	18,8

ФИ ЛЖ до операции составила $0,56 \pm 0,11$. У 18 (70,8%) пациентов систолическая функция ЛЖ была сохранена, у 11 (22,9 %) умеренно снижена и у 3 (6,3%) пациентов ФИЛЖ была ниже 0,40 (табл.5).

Таблица 5

Распределение больных по ФИ ЛЖ (n=48)

Уровень ФИ ЛЖ	Число пациентов	Процент
> 0,6	18	37,5
0,51 – 0,60	16	33,3
0,41 – 0,50	11	22,9
$\leq 0,40$	3	6,3
Итого	48	100

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя СКФ до операции в исследуемой когорте составила $90,0 \pm 32,8$ мл/мин/1,73м². Методом повторных измерений оценена динамика функционального состояния почек по СКФ, рассчитанной по формулам MDRD и Кокрофта-Голта. В анализ включены четыре измерения в разные временные периоды: время 1 – до операции, время 2 – через 24 часа после операции, время 3 – перед выпиской пациента, время 4 – через год после операции. Выявлено достоверное снижение СКФ по MDRD через 24 часа после операции с $90,0 \pm 32,8$ мл/мин/1,73 м² до $54,5 \pm 22,9$ мл/мин/1,73 м², с последующим восстановлением до $86,1 \pm 38,1$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), и снижением через год после операции (рис.1). Сходная динамика отмечалась при исследовании функции почек по формуле Кокрофта-Голта.

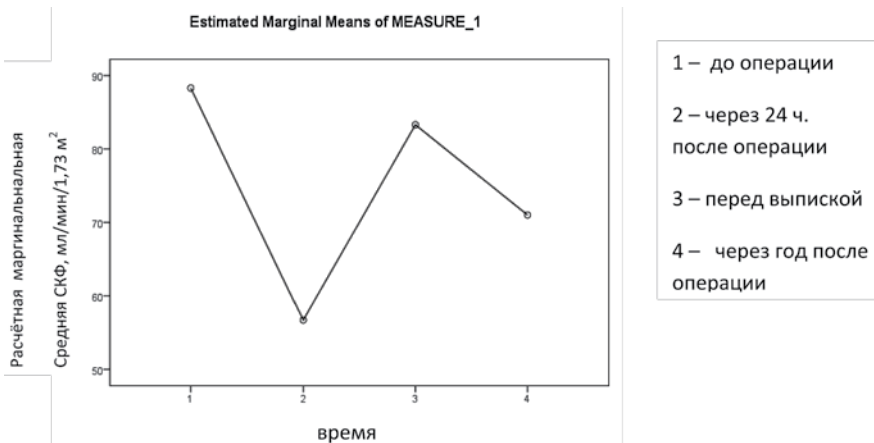


Рис. 1. Динамика СКФ по формуле MDRD в различных временных точках

Также по обеим формулам оценена динамика функции почек в разных группах по этиологическому фактору в тех же временных точках. Было выявлено, что динамика функции почек в группах пациентов с разной этиологией клапанных пороков была однотипной, определен значимый эффект для времени Wilks' Lambda = 0,394, F = 72,243; p < 0,001 (рис. 2). Влияния этиологии порока на изменение СКФ в этих временных точках не выявлено (p = 0,681).

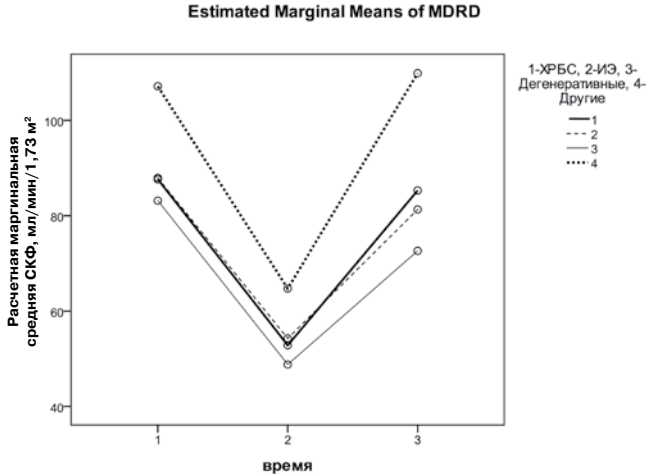


Рис. 2. Динамика СКФ по формуле MDRD в различных временных точках (1 – до операции, 2 – через 24 часа после операции, 3 – в конце госпитального периода) у пациентов с различной этиологией порока

Методом множественной регрессии выявлены факторы, оказывающие влияние на СКФ по MDRD в 1-е сутки после операции (F = 23,867; p < 0,001; R2 = 0,658): исходная СКФ ($\beta = 0,516$; p < 0,001), возраст ($\beta = -0,283$; p = 0,001) и время ИК ($\beta = -0,209$; p = 0,011). Константа: B = 62,29; SE = 14.0.

Для определения риска развития ОПН после протезирования клапанов использована кривая операционной характеристики (ROC кривая) для времени ИК, площадь под кривой составила $0,824 \pm 0,060$, p = 0,015. Выбрана точка разделения, равная 144 минутам. Проведена оценка чувствительности диагностического теста, которая составила 80% и специфичности – 82% (рис. 3).

Содержание ЦисС у 48 пациентов с клапанной болезнью сердца до операции было $5,29 (4,63; 5,73)$ мг/л и значимо отличалось от контрольной группы $0,787 \pm 0,042$ мг/л, (z = -5,475; p < 0,001). На нашей группе пациентов с тяжелым многоклапанным поражением и преобладающей воспалительной этиологией пороков уровень ЦисС до операции оказался очень высоким, и

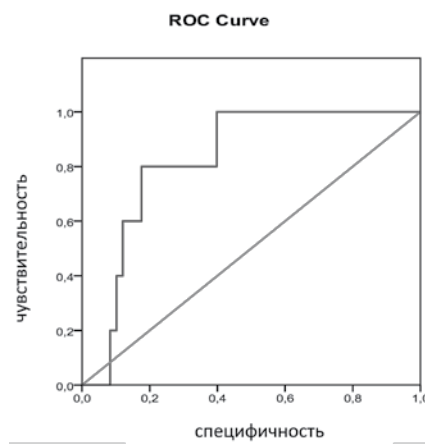


Рис. 3. Длительность ИК как фактор риска развития ОПП, требующей диализа после протезирования клапанов

при расчете СКФ по формуле Хоука последняя была низкой. А вот для здоровых лиц определение СКФ по ЦисС было достаточно сопоставимым при расчете ее по другим формулам ($111,3 \pm 6,6$ мл/мин по Хоуку и $101,4 \pm 32,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ по MDRD). Концентрация ЦисС в сыворотке через 24 часа после операции составила $5,16$ ($4,09$; $5,66$) мг/л и не имела отличий от дооперационного уровня ($z = -0,361$; $p = 0,718$) (рис. 4).

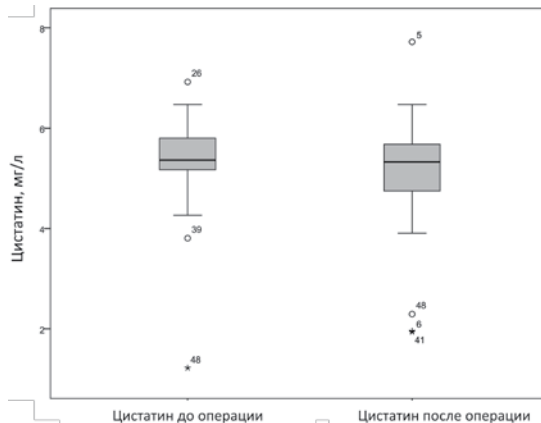


Рис. 4. Содержание цистатина С до и после операции у пациентов с клапанной болезнью сердца

Известны немногочисленные данные об определении плазменного ЦисС у пациентов подвергнутых ИК и его полезности в ранней диагностике ОПП. Нами предпринята попытка определить может ли отношение сывороточного ЦисС, измеренного через 24 часа после окончания ИК, к дооперационному уровню быть надежным маркером тяжелого ОПП с потребностью в гемодиализе.

Проведено сравнение биохимических показателей крови (исходных уровней сКр, ЦисС и содержания их через 24 часа после операции протезирования клапанов между группами пациентов без ЗПТ (n=38) и с потребностью в ЗПТ (n=3) в раннем послеоперационном периоде.

Выявлена разная тенденция динамики сывороточного ЦисС в течение 24 часов после операции у больных, которым через 48 часов потребуется ЗПТ в сравнении с пациентами без ЗПТ. У пациентов с потребностью в ЗПТ наблюдается увеличение ЦисС, тогда как у пациентов без ЗПТ – он снижается (рис. 5а). Хотя до операции у пациентов этих групп различия в содержании ЦисС выявлено не было, после операции через 24 часа уровень его был значимо выше у пациентов с последующим развитием тяжелого повреждения почек с потребностью в ЗПТ ($5,06 \pm 0,98$ мг/л против $6,33 \pm 1,46$ мг/л, $p=0,043$).

Напротив, изменение сКр через 24 часа после операции по сравнению с его дооперационным уровнем у пациентов после протезирования клапанов сердца с потребностью в ЗПТ и без ЗПТ имело однотипную направленность – повышение. Более выраженное нарастание было у пациентов, которым в последующем потребовалась ЗПТ в сравнении с больными без ЗПТ ($114,5 \pm 34,2$ мкмоль/л против $145,3 \pm 30,1$ мкмоль/л, $p = 0,139$) (рис. 5б).

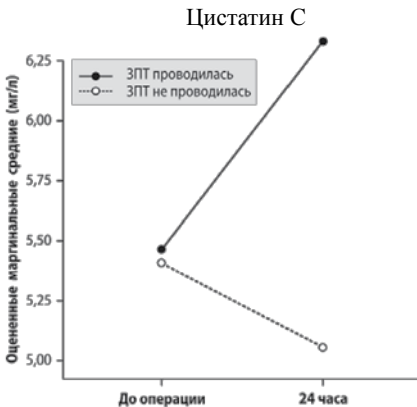


Рис. 5а

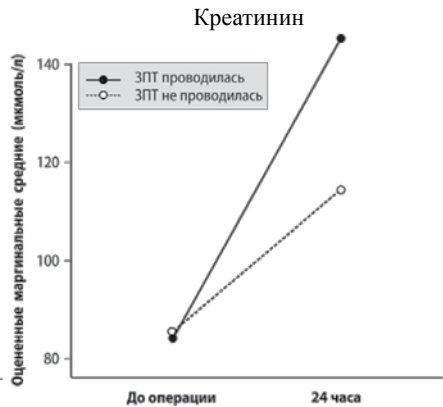


Рис. 5б

Рис. 5а,б. Изменение цистатина С и креатинина в сыворотке крови через 24 часа после операции по сравнению с его дооперационным уровнем у пациентов после протезирования клапанов сердца с потребностью в ЗПТ и без ЗПТ.

Было определено отношение послеоперационного содержания ЦисС к исходной его величине. Путем построения ROC-кривых установлено, что в пределах первых суток после операции только отношение ЦисС через 24 часа после протезирования клапанов сердца к исходному уровню позволяет прогнозировать последующее развитие тяжелой степени ОПП с потребностью в диализе. Площадь под кривой 0,848 (95% ДИ 0,715-0,980), $p=0,048$. Точка разделения: отношение равное 1,09. Чувствительность 100%, специфичность 80%.

По данным литературы известно, что ОПП является одним из факторов риска развития постперикардитомного синдрома (ППТС), поэтому мы решили оценить возможность использования сывороточного ЦисС в качестве биомаркера для прогнозирования развития ППТС у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях ИК.

ППТС развился у 9 (18,8%) из 48 пациентов, у них содержание ЦисС до операции было достоверно выше по сравнению с пациентами без этого осложнения ($5,74 \pm 0,42$ мг/л vs. $4,51 \pm 1,77$ мг/л; $z = -2,893$; $p = 0,004$) (рис. 6).

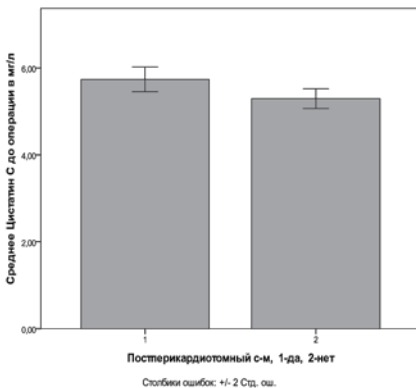


Рис. 6. Содержание цистатина С у пациентов с ППТС и без него

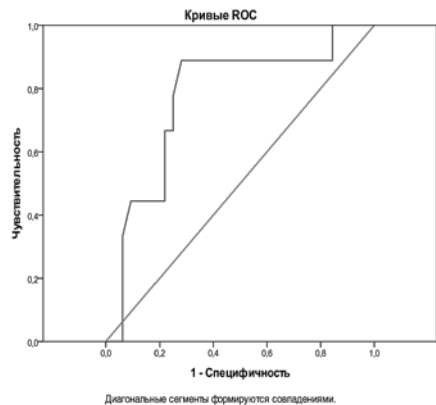


Рис. 7. Способ прогнозирования ППТС

Построена ROC-кривая (площадь под кривой 0,812 (95%ДИ 0,662-0,962), $p=0,004$), точка разделения – уровень цистатина С 5,45 мг/л; чувствительность 88,9%, специфичность 76,9% (рис.7).

Содержание NT-proBNP до операции составило 1147,0 (425,0; 5189,8 пг/мл), через 24 часа после ПК – 2569,0 (1704,0; 5844,0 пг/мл), различие оказалось достоверным ($p=0,032$). Через сутки после операции уровень NT-proBNP повысился. Дооперационный уровень NT-proBNP у мужчин и жен-

щин отличий не имел ($p=0,650$), также как не было различий в содержании NT-proBNP у пациентов с различной этиологией порока ($p = 0,187$), однако самый высокий уровень был у пациентов с ИЭ. Выявлена корреляция между дооперационным уровнем proBNP и концентрацией ЦисС через 24 часа после операции ($\rho_s = 0,371$, $p = 0,018$) и между послеоперационными значениями ЦисС и proBNP ($\rho_s = 0,315$, $p = 0,054$).

ФИ ЛЖ до операции составила $0,57 \pm 0,10$, после операции – $0,59 \pm 0,11$, ($p=0,276$). Выявлены корреляционные связи между дооперационным уровнем NT-proBNP и сКр ($\rho_s = +0,446$; $p = 0,003$), NT-proBNP и СКФ по MDRD ($\rho_s = -0,405$; $p = 0,008$), NT-proBNP и ФИ ЛЖ ($\rho_s = -0,377$; $p = 0,013$), NT-proBNP и ИМТ ($\rho_s = -0,456$; $p = 0,029$).

Самый высокий уровень NT-proBNP наблюдался у мужчины 60 лет, которому выполнена операция «Лабиринт» по поводу мерцательной аритмии, 20536 пг/мл до операции и 35000 пг/мл через сутки после хирургического вмешательства. У него развилась тяжелая степень острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде с потребностью в диализе, и наблюдалось снижение ФИ ЛЖ с 0,57 до операции до 0,46 – после операции.

Распределение пациентов по классификации RIFLE ($n=160$) в связи со смертью в раннем послеоперационном периоде в анализ не включен 1 пациент. Стадия недостаточности с потребностью в ЗПТ была у 9 человек (5,6%) (табл. 6).

Таблица 6

Распределение пациентов по стадиям классификации RIFLE

Стадии RIFLE	Абс. число,(%) ($n=160$)	Абс. число,(%) ($n=82$)
N – нет ОПП	80 (50%)	40 (48,8%)
R – риск	42 (26,3%)	20 (24,4%)
I – повреждение	29 (18,1%)	15 (18,3%)
F – недостаточность	9 (5,6%) с потребностью в ЗПТ	7 (8,5%)

В госпитальный период умерли 3 пациента, два мужчины и одна женщина. Летальность в данной когорте из 161 пациента составила 1,9%.

Один мужчина 70 лет умер в раннем послеоперационном периоде, поэтому в анализ на предмет ОПП он не вошел. У умершей пациентки 65 лет было ОПП с повышением сывороточного креатинина в 2,4 раза и снижением СКФ по MDRD до 38 мл/мин/1,73м². Причиной смерти явилась полиорганная недостаточность. Другой пациент, мужчина 48 лет, не имел ОПП в течение 48 часов после операции. Затем у пациента развилось послеоперационное осложнение в виде медиастинита, который закончился неблагоприятно: сеп-

сис, полиорганная недостаточность, ОПН, проводилась ЗПТ, пациент умер в госпитальный период.

Отдаленные исходы и жизненный статус оценены у 85 пациентов, из них было мужчин 42 человека (49,4%) и 43 – женщины (50,6%). В отдаленном периоде умерли трое мужчин (3,5%). Выживаемость в течение первого года после операции составила 96,5%. Ни у одного из этих пациентов не было ОПП согласно классификации RIFLE в раннем послеоперационном периоде. Возраст умерших мужчин составил $61,0 \pm 7,9$ год, выживших – $51,6 \pm 11,3$ год ($p = 0,158$).

Было выявлено, что динамика СКФ по MDRD (до операции / через год после протезирования клапанов) у пациентов с ОПП в пределах 48 час после операции и у пациентов без ОПП значительно различалась, определен значимый эффект для времени Wilks' Lambda = 0,812, $F = 18,470$; $p < 0,001$ (рис. 8) и определено влияние факта ОПП на уровень СКФ во временной точке до через год после операции (Wilks' Lambda = 0,806, $F = 19,237$; $p < 0,001$).

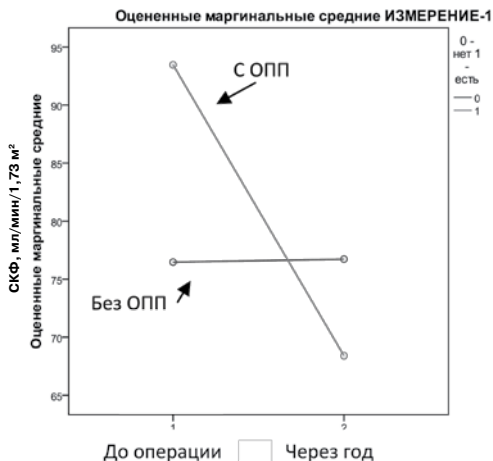


Рис. 8. Динамика СКФ по MDRD у пациентов с ОПП и без него до операции и в отдалённом периоде.

Получена регрессионная модель для предсказания СКФ по MDRD, которую можно ожидать у пациента через год после операции протезирования клапанов сердца с ИК: значимыми предикторами являются исходная СКФ по MDRD и пол пациента: $F(2, 79) = 11,22$ $p < 0,001$, константа $B(SE)$ 41,32 (8,04), $p < 0,000$, для исходной СКФ по MDRD $B(SE)$ 0,29 (0,09), $\beta = 0,319$, $p = 0,002$, для пола $B(SE)$ 13,83 (4,98), $\beta = 0,282$, $p = 0,007$. $R^2 = 0,221$, скорректированный $R^2 = 0,202$. Возраст для данной когорты не оказался значимым

предиктором $p=0,264$, однако введение этого фактора в модель может усилить ее предсказательное значение ($R^2=0,234$).

Предложена формула для предсказания СКФ по MDRD в отдаленном периоде: СКФ по MDRD через год ($\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$) = $58,3 + \text{СКФ по MDRD до операции} \times 0,27 - \text{возраст} \times 0,27 + 11,8$ (для мужчин).

Рекомендуется учитывать повышение сКр в раннем послеоперационном периоде для предсказания СКФ по MDRD, которую можно ожидать у пациента через год после операции протезирования клапанов сердца с ИК: значимыми предикторами являются исходная СКФ по MDRD, отношение сКр 48 час/сКр до операции, пол пациента: $F(3, 78) = 11,085$ $p < 0,001$, константа $B(SE) 66,010 (9,452)$, $p < 0,000$, для исходной СКФ по MDRD $B(SE) 0,400 (0,096)$, $\beta = 0,443$, $p < 0,000$, для отношения сКр_{48 час}/сКр_{до операции} $B(SE) -13,9710 (4,753)$, $\beta = -0,306$, $p = 0,004$, для пола $B(SE) -10,773 (4,870)$, $\beta = -0,220$, $p = 0,030$. $R^2 = 0,299$, скорректированный $R^2 = 0,272$.

Предложены еще 2 формулы:

СКФ по MDRD через год ($\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$) = $66 + \text{СКФ по MDRD до операции} \times 0,4 - \text{сКр}_{48 \text{ час}}/\text{сКр}_{\text{до операции}} \times 14 - 10,8$ (для женщин).

СКФ по MDRD через год ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) = $42,0 + \text{СКФ по MDRD до операции} \times 0,38 - 13,1$ (при наличии ОПП) + $10,9$ (для мужчин).

Жизненный статус оценен у 85 пациентов после выписки из стационара. Умерли 3 пациента, причина смерти не связана с функцией почек.

Оценка функции почек у выживших 82 пациентов, вошедших в анализ. Потребность в диализе была у 7 пациентов, у 5 мужчин и 2 женщин. Исходы известны у всех 7 больных: эти пациенты через год после операции были живы и не зависима от диализа, 1-я стадия ХБП была у 2 пациентов, 2-я стадия ХБП – у 3 больных, 3-я стадия ХБП – у 2 пациентов.

Парное сравнение стадий ХБП до/после операции у 82 пациентов выявило значимое различие ($z = -2,451$; $p = 0,014$): уменьшилось число пациентов с 1 стадией ХБП, увеличилось со 2 и, особенно с 3 стадиями, уменьшилось количество пациентов с 4 стадией и не стало пациентов с 5 стадией (табл. 7).

Таблица 7

Динамика стадий ХБП (1-5) до операции и через год после операции протезирования клапанов сердца с ИК

Стадии ХБП	До операции	После операции через год	P
1	32 (39%)	14 (17,1%)	$Z = -2,451$; $p = 0,014$
2	40 (48,8%)	44 (53,7%)	
3	7 (8,5%)	23 (28,0%)	
4	2 (2,4%)	1 (1,2%)	
5	1 (1,2%)	0 (0%)	
Итого	82 (100%)	82 (100%)	

Выводы нашего исследования должны способствовать более тщательному мониторингу функции почек после выписки из стационара у пациентов, перенесших ОПП, что в настоящее время практически не проводится в клинической практике. ОПП может приводить к прогрессированию почечного повреждения после острого эпизода, несмотря на видимую нормализацию уровня сКр. Это важно понимать каждому терапевту, который занимается ведением пациентов после операций на клапанах сердца. Необходимо обеспечить оптимальное наблюдение за функцией почек у пациентов даже с небольшим периоперационным повышением сКр, независимо от восстановления функции почек на момент выписки. Важно подчеркнуть, что ХБП, даже средней степени тяжести, является значимым фактором риска развития сердечнососудистых осложнений и смерти.

ВЫВОДЫ

1. Скорость клубочковой фильтрации снижается через 24 часа после операции протезирования клапанов сердца и восстанавливается к концу госпитального периода. Эта динамика однотипна у пациентов с различной нозологией клапанной болезни сердца.
2. Острое повреждение почек развилось у 50% больных, стадия недостаточности с потребностью в заместительной почечной терапии – у 5,6% оперированных пациентов. Факторами риска развития острого повреждения почек с потребностью в диализе после операции протезирования клапанов являются исходно низкая скорость клубочковой фильтрации, возраст пациентов и длительность искусственного кровообращения.
3. Разработаны прогностические модели для оценки риска потребности в диализе на основе длительности искусственного кровообращения (площадь под кривой $0,824 \pm 0,060$, $p=0,015$, точка разделения 144 минуты, чувствительность 80%, специфичность – 82%) и функции почек в отдаленном периоде по исходной скорости клубочковой фильтрации с учетом перенесенного острого повреждения почек и пола пациента.
4. Отношение уровня сывороточного цистатина С через 24 часа после протезирования клапанов сердца к исходному значению позволяет прогнозировать последующее развитие тяжелой степени острого повреждения почек с потребностью в диализе. Площадь под кривой 0,848 (95%ДИ 0,715-0,980), $p=0,048$. Точка разделения: отношение равное 1.09. Чувствительность 100%, специфичность 80%.
5. Скорость клубочковой фильтрации в отдаленном периоде после протезирования клапанов сердца снижается ($85,17 \pm 27,24$ до операции против $72,46 \pm 24,60$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ через год после операции), дина-

мика стадий хронической болезни почек характеризуется снижением числа больных с 1 и 4 стадиями и увеличением – со 2 и 3 стадиями, пациенты с потребностью в диализе в раннем послеоперационном периоде выжили без зависимости от диализа.

6. У пациентов без острого повреждения почек в пределах 48 часов после операции спустя год скорость клубочковой фильтрации не отличается от дооперационного уровня, тогда как у больных с острым повреждением почек произошло значимое ее снижение, что отражает патогенетическую связь острого повреждения с прогрессированием хронической болезни почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапевты, врачи общей практики, кардиологи перед операцией протезирования клапанов сердца должны оценивать факторы риска развития острого повреждения почек. В случае планируемого длительного искусственного кровообращения свыше 144 минут имеется высокий риск развития острого повреждения почек с потребностью в заместительной почечной терапии, особенно у пожилых пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.
2. Рекомендуется определять концентрацию сывороточного цистатина С до протезирования клапанов сердца и через 24 часа после операции и отношение между этими уровнями. При значении отношения ≥ 1.09 риск развития острого повреждения почек с потребностью в диализе в пределах 48 часов высокий.
3. Для оценки риска развития постперикардотомного синдрома перед операцией протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения рекомендуется определить уровень цистатина С в сыворотке крови. Риск расценивается как высокий при значении биомаркера более 5,45 мг/л.
4. Терапевтам, врачам общей практики, кардиологам рекомендуется прогнозировать скорость клубочковой фильтрации по MDRD (стадию хронической болезни почек), ожидаемую в отдаленном периоде, по формулам: СКФ по MDRD через год (мл/мин/1,73 м²) = 58,3 + СКФ по MDRD до операции $\times 0,27$ – возраст $\times 0,27$ + 11,8 (для мужчин); СКФ по MDRD через год (мл/мин/1,73 м²) = 42,0 + СКФ по MDRD до операции $\times 0,38$ – 13,1 (при наличии острого повреждения почек) + 10,9 (для мужчин); СКФ по MDRD через год (мл/мин/1,73 м²) = 66 + СКФ по MDRD до операции $\times 0,4$ – $cKp_{48 \text{ час}} / cKp_{\text{до операции}} \times 14$ – 10,8 (для женщин).
5. Пациентам, перенесшим любую стадию острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде, следует проводить нефропро-

тективную терапию и целенаправленное наблюдение за показателями функции почек после выписки из стационара в отдаленном периоде.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Плотникова Е.В. Факторы риска и отдаленные исходы острого повреждения почек у больных после протезирования клапанов сердца с искусственным кровообращением / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А., Шонбин А.Н. // **Нефрология и диализ**, № 2. – 2011. – С. 96 – 100
2. Плотникова Е.В. Содержание цистатина С у пациентов с клапанной болезнью сердца до и после протезирования клапанов / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А. // **Врач – аспирант**, № 4.3 (47). – 2011. – С. 435 – 440.
3. Плотникова Е.В. Динамика функционального состояния почек у пациентов после протезирования клапанов в условиях искусственного кровообращения / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А. // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. – 2009. – № 2 (выпуск XXII). – С. 115- 116
4. Плотникова Е.В. Гендерные различия при выполнении операции протезирования клапанов в условиях искусственного кровообращения / Плотникова Е.В., Шонбин А.Н., Миролюбова О.А. // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2010. – № 3 (11). – С. 20
5. Плотникова Е.В. Динамика мозгового натрийуретического пептида у пациентов после протезирования клапанов сердца / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А., Антонов А.Б. // Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» РНKK. – 2011. – №10 (6). – С. 245–246
6. Плотникова Е.В. Сывороточный цистатин С как маркер осложнений после протезирования клапанов сердца / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А., Алексеева М.А., Моногарова Ю.Ю. // Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» РНKK. – 2011. – №10 (6). – С. 246
7. Плотникова Е.В. Факторы, влияющие на динамику функционального состояния почек у пациентов после протезирования клапанов в условиях искусственного кровообращения / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А. // *Материалы итоговой научной конференции молодых исследователей с международным участием «Татьянин день»*, Электронное приложение, Москва, 2010. – С. 141.
8. Плотникова Е.В. Отдаленные исходы функции почек после протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения / Плотникова Е.В., Миролюбова О.А., Холод Е.А., Нестерова А.А., // *Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «КАРДИОЛОГИЯ 2011»*. – С. 78. (www.cardiology-congress.ru).

Подписано в печать 29.12.2011.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Печать ризография. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 942

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон 20-61-90. E-mail: izdatel@nsmu.ru

