



# Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения

Ю. С. ПОЛУШИН, Д. В. СОКОЛОВ, Н. С. МОЛЧАН, Р. В. АКМАЛОВА, О. В. ГАЛКИНА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Изменение классификационных критериев и активное внедрение в практику биомаркеров острого почечного повреждения (KDIGO, 2012 г.) меняют подходы к диагностике и лечению послеоперационной дисфункции почек, в том числе у пациентов, оперируемых на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК).

**Цель:** сравнить частоту выявления острого повреждения почек (ОПП) после операций с ИК с использованием биомаркеров и критериев KDIGO, а также оценить причины и локализацию структурных изменений нефрона.

**Материал и методы.** Проведено моноцентровое обсервационное исследование среди пациентов ( $n = 97$ ), оперированных в плановом порядке. Критерии включения: возраст более 18 лет, продолжительность операции (коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца) от 90 до 180 мин, отсутствие признаков терминальной почечной недостаточности. Диагностику ОПП осуществляли на основании изменения уровня сывороточного креатинина и биомаркеров (NGAL, IgG, альбумина в моче). Исследуемые параметры фиксировали через 15 мин после начала и окончания анестезии, а также через 24 и 48 ч после операции. Ретроспективно группа разделена на 3 подгруппы: 1-я – пациенты без ОПП после оперативного вмешательства; 2-я – пациенты, у которых признаки ОПП выявлялись через 24 ч, но к 48-му ч регрессировали; 3-я – пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 ч наблюдения.

**Результаты.** Через 24 ч после операции ОПП на основании критериев KDIGO зафиксировано у 56,3% пациентов. При использовании биомаркеров признаки тубулярного повреждения (NGAL) по окончании анестезии выявлены у 95,9% больных, по истечении 24 ч их регистрировали в 73,2% случаев. При ОПП, сохранявшемся более 24 ч, кроме канальцев, повреждались клубочки, что проявлялось не только селективной, но и неселективной протеинурией. Продолжительность ИК, гемодилуция (гемоглобин  $< 90$  г/л), появление в крови свободного гемоглобина ( $> 1,5$  мг/л) при низких ( $< 1$  г/л) значениях гаптоглобина имели значимую связь с самим фактом развития ОПП.

**Заключение.** Критерии KDIGO не позволяют выявлять субклиническую форму почечной дисфункции, которая после операции с ИК может иметь место примерно у 40% больных. ОПП может быть обусловлено повреждением как канальцевого аппарата нефрона, так и клубочков в случаях продолжительного проведения ИК с развитием гемолиза, появлением в крови свободного гемоглобина, сохранения анемии в конце операции. Исследование NGAL позволяет выявлять субклиническое повреждение почек при отсутствии повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** кардиохирургия, острое повреждение почек, искусственное кровообращение, креатинин, биомаркеры острого повреждения почек, свободный гемоглобин

**Для цитирования:** Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С., Акмалова Р. В., Галкина О. В. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47

## Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

YU. S. POLUSHIN, D. V. SOKOLOV, N. S. MOLCHAN, R. V. AKMALOVA, O. V. GALKINA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Changes in classification criteria and active introduction of biomarkers of acute kidney injury (KDIGO, 2012) are changing approaches to diagnosis and treatment of postoperative renal dysfunction including cardiac surgery patients operated with cardiopulmonary bypass (CPB).

**The objective:** to compare the detection rate of AKI after surgery with CPB with the use of biomarkers and kidney disease improving global outcomes criteria, as well as to evaluate the cause and localization of structural changes of the nephron.

**Subjects and Methods.** A monocenter observational study among elective cardiac surgery patients ( $n = 97$ ) was conducted. Inclusion criteria: age over 18 years, duration of surgery (coronary bypass surgery, prosthetic heart valves) from 90 to 180 minutes, no signs of end stage kidney disease. AKI was diagnosed based on changes in serum creatinine and biomarkers (NGAL, IgG, albumin in urine). The studied parameters were recorded 15 minutes after the start and end of anesthesia, as well as 24 and 48 hours after surgery. Retrospectively, the group was divided into three subgroups: 1) patients without AKI after surgery; 2) patients in whom signs of AKI were detected after 24 hours but regressed by the 48th hour; 3) patients in whom AKI persisted during all 48 hours of follow-up.

**Results.** 24 hours after surgery, AKI based on KDIGO criteria was recorded in 56.3% of patients. Using biomarkers, signs of tubular damage (NGAL) at the end of anesthesia were detected in 95.9% of patients; after 24 hours, they were registered in 73.2% of cases. In a subgroup where AKI persisted for more than 24 hours, glomeruli were damaged in addition to tubules which was manifested not only by selective but also by non-selective proteinuria. The duration of CPB, hemodilution (Hb  $< 90$  g/l), the release of free hemoglobin in the blood ( $> 1.5$  mg/l) at low ( $< 1$  g/l) values of haptoglobin were significantly associated with AKI development.

**Conclusion.** The KDIGO criteria do not allow detecting a subclinical form of renal dysfunction which may occur in about 40% of patients after surgery with CPB. AKI can be caused by damage to both the tubular part of the nephron and glomeruli in cases of prolonged CPB with the development of hemolysis, the release of free hemoglobin in the blood, and persisting anemia at the end of the surgery. The NGAL assessment makes it possible to detect subclinical kidney injury in the absence of elevated serum creatinine levels.

**Key words:** cardiac surgery, acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, creatinine, biomarkers of acute kidney injury, free hemoglobin

**For citations:** Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S., Akmalova R.V., Galkina O.V. Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 6, P. 38-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47

*Для корреспонденции:*

Соколов Дмитрий Васильевич  
E-mail: sokolovdv82@gmail.com

*Correspondence:*

Dmitry V. Sokolov  
Email: sokolovdv82@gmail.com

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением кардиохирургических операций [38]. Оно может наблюдаться более чем у 40% взрослых и в 1–5% случаев обуславливать применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [6, 19, 40]. Показано, что у таких пациентов даже небольшое (на 20–25% по сравнению с исходным дооперационным уровнем) повышение уровня креатинина коррелирует с неблагоприятным исходом [18, 19]. Летальность у кардиохирургических пациентов с тяжелым ОПП, требующим ЗПТ, может достигать 60% [10, 31, 40].

Несмотря на пристальное внимание к этой проблеме, частота развития и тяжесть ОПП у пациентов при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (ИК) за последние годы не изменились, так же как и исходы их лечения [21, 36, 38].

В настоящее время диагностика ОПП основана исключительно на повышении уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза [16]. Однако известно, что сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, нечувствителен к острым изменениям функции почек [5]. Более того, концентрация креатинина в сыворотке крови неточно отражает скорость клубочковой фильтрации и тем более не указывает на locus и степень повреждения канальцев или клубочков [26, 27, 31]. То же самое относится и к послеоперационной олигурии, которая может быть обусловлена как повреждением нефрона, так и действием других факторов. Запоздавая констатация развития ОПП – одна из причин неэффективности программ нефропротекции и позднего начала целенаправленной терапии [35].

Улучшение ситуации связывают с внедрением в практику биомаркеров, особенно их комбинаций [2, 10, 11, 12, 14, 17, 23, 37], но эту позицию разделяют далеко не все исследователи [30, 32]. Например, обобщающий обзор A. Meisner et al. [22], оценивший 15 опубликованных ранее работ на тему эффективности биомаркеров, не нашел серьезных аргументов в защиту целесообразности использования одновременно сразу нескольких из них.

Вместе с тем использование биомаркеров может способствовать пониманию причин почечной дисфункции, поскольку локализация повреждения в нефроне и степень структурных изменений влияют на выраженность проявлений ОПП. Тубулярное повреждение после ИК – факт известный [20], так же как и развитие селективной гломерулопатии (состояния, когда клубочек теряет способность удерживать большие отрицательно заряженные белки типа альбумина) [25]. Сведений о возможности развития у таких больных неселективной протеинурии, проявляющейся появлением в моче белков с молекулярной массой более 65 кДа вследствие

прогрессирования дисфункции гломерулярной базальной мембраны, мы не нашли.

Нам представилось интересным оценить, тубулярное или гломерулярное повреждение превалирует в генезе ОПП, ассоциированного с кардиохирургическими операциями, и в какой степени использование биомаркеров может ускорить констатацию его развития по сравнению с подходом, рекомендуемым KDIGO [17].

Цель исследования: сравнить частоту выявления ОПП после операций с ИК с использованием биомаркеров и критериев KDIGO, а также оценить причины и локализацию структурных изменений нефрона.

**Материал и методы**

В исследование включено 97 пациентов, которых в плановом порядке оперировали на сердце с использованием ИК. Их общая характеристика представлена в табл. 1.

Критерии включения: продолжительность операции не менее 90 и не более 180 мин, продолжительность ИК 60–150 мин, а пережатия аорты 35–90 мин. Все пациенты оперированы одной и той же бригадой хирургов с использованием однотипной методики анестезии и ИК.

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 ч после операции согласно стадиям ОПП KDIGO

**Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование (n = 97)**

*Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n = 97)*

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,70 ± 8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Средняя площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,80 ± 0,03
Наличие хронической болезни почек, в том числе:	97
- 1-й стадии (%)	37,1
- 2-й стадии (%)	49,5
- 3-й стадии (%)	13,4
Прием диуретиков, %	41,3
Предоперационная коронарография, %	38,1
Аортокоронарное шунтирование, %	50,4
Протезирование аортального клапана, %	31,0
Протезирование митрального клапана, %	12,6
Среднее время ИК, мин	142 ± 28
Среднее время пережатия аорты, мин	76 ± 14

[16]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 0,026 ммоль/л или в 1,5 раза считали проявлением 1-й стадии дисфункции; в равной или более чем в 2 раза – 2-й, равной или более чем в 3 раза – 3-й (табл. 2).

Ретроспективно на основании полученных результатов группа была разделена на 3 подгруппы: 1-я – пациенты без ОПП после оперативного вмешательства; 2-я – пациенты, у которых признаки ОПП выявлялись через 24 ч, но к 48-му ч регрессировали (уровень креатинина возвращался к исходному); 3-я – пациенты, у которых ОПП сохранялось в течение всех 48 ч наблюдения.

Для дополнительной объективизации факта почечного повреждения, а также для уточнения топографии повреждения нефронов прибегли к исследованию в моче уровней биомаркеров: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов), иммуноглобулина G (IgG) и альбумина. Забор биоматериала осуществляли через 15 мин после начала анестезии (Т1), через 15 мин после ее завершения (Т2) и через 24 ч после операции (Т3). Подходы к трактовке изменений значений биомаркеров представлены в табл. 3, которая составлена на основании данных литературы [27]. Кроме того, до начала операции оценивали в крови уровень гаптоглобина (Т1), по окончании анестезии фиксировали итоговые значения гемоглобина (Т2), а через сутки – свободного гемоглобина (Т3).

*Статистический анализ* полученных данных проводили с использованием 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 надстройкой AtteStat. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ); 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  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связи отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 24 ч после операции факт развития ОПП на основании повышения уровня креатинина выявлен у 58 (56,3%) человек: 1-й стадии – у 37 (35,9%), 2-й стадии – у 17 (16,5%), 3-й стадии – у 4 (3,9%).

**Таблица 2. Распределение стадий ОПП по критериям KDIGO в зависимости от предшествующей стадии ХБП**

*Table 2. Distribution of AKI stages according to KDIGO criteria depending on the preceding stage of CKD*

Стадия ХБП	Стадия ОПП через 24 ч			
	0	1	2	3
1-я стадия, абс., (%) $n = 36$	20 (51,3)	11 (29,7)	5 (29,4)	0 (0)
2-я стадия, абс., (%) $n = 48$	18 (46,2)	19 (51,4)	10 (58,8)	1 (25,0)
3-я стадия, абс., (%) $n = 13$	1 (2,6)	4 (10,8)	5 (29,4)	3 (75)
Всего (97)	39	37	17	4

**Таблица 3. Характеристика биомаркеров острого почечного повреждения**

*Table 3. Biomarkers of acute kidney failure*

Биомаркер	Референсные значения	Характеристика	Причина повышения
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	мужчины: 0,062–0,106 женщины: 0,044–0,066	<ul style="list-style-type: none"> <li>• образуется при метаболизме мышечного креатина</li> <li>• фильтруется через гломерулярную мембрану клубочков</li> <li>• частично секретируется канальцами</li> </ul>	снижение скорости клубочковой фильтрации
NGAL в моче, нг/мл	< 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• содержится в нейтрофилах связанным с желатином в специальных гранулах, но может также синтезироваться эпителиальными клетками при воспалении</li> <li>• выработка повышается в клетках проксимальных канальцев после ишемии</li> <li>• участвует в метаболизме железа</li> </ul>	повреждение эпителия проксимального сегмента нефрона
IgG в моче, мг/л	< 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синтезируется В-лимфоцитами</li> <li>• в норме не фильтруется клубочками</li> </ul>	повреждение клубочка
Альбумин в моче, мг/л	< 25	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синтезируется в печени</li> <li>• фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальным тубулярным эпителием</li> </ul>	повреждение клубочка или эпителия проксимального сегмента нефрона

При этом у всех пациентов с ОПП еще до операции было известно о наличии хронической болезни почек (ХБП) различной степени выраженности, причем у 75,3% – 2-й и 3-й стадии. К 48-му ч признаки ОПП сохранились у 26 (26,8%) человек.

На 15-й мин анестезии (Т1), т. е. еще до начала операции, значения всех биомаркеров соответствовали референсным значениям. Выход за пределы нормы хотя бы одного из них сразу после завершения анестезии имел место у 93 (95,9%) пациентов из 97. Через 24 ч повышенные значения биомаркеров сохранились у 71 (73,2%) человека (табл. 4 и 5). Как и следовало ожидать, степень повышения значений исследуемых биомаркеров была тем выше, чем больше поднимался уровень креатинина в сыворотке крови (с максимумом в 3-й подгруппе). Согласно данным табл. 5, в течение 1-х сут после

операции почечная дисфункция (на основании изменения уровня биомаркеров) сохранялась у 32 пациентов, а к 48-му ч – у 26. Обратило на себя внимание то, что среди них были больные с разной стадией предшествующей ХБП, в том числе с 1-й. Среди пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода (без ОПП, 1-я подгруппа) также зафиксировано повышение NGAL, но всего в 13 случаях (из 39). Однако если при наличии 1-й стадии ХБП это повышение имело место всего у 15% больных, то при 2-й и 3-й его регистрировали уже у 9 (47,4%) из 19 пациентов.

Значимое повышение NGAL сразу после операции (Т2) имело место у подавляющего большинства прооперированных больных (n = 93). К исходу 1-х сут уровень его снижался, но все равно оставался выше референсных значений (n = 71) даже у

Таблица 4. Динамика уровня биомаркеров у пациентов разных подгрупп

Table 4. Changes in biomarker levels in patients from different subgroups

Биомаркер и этап	Подгруппы					
	1-я (без ОПП), n = 39	p*	2-я (ОПП до 24 ч), n = 32	p*	3-я (ОПП до 48 ч и более), n = 26	p*
Креатинин, ммоль/л						
-до операции	0,09 ± 0,02		0,09 ± 0,02		0,10 ± 0,02	
-через 24 ч	0,013 ± 0,016	0,715	0,14 ± 0,04	0,002	0,22 ± 0,06	0,0001
-через 48 ч	0,09 ± 0,03	0,673	0,11 ± 0,11	0,034	0,20 ± 0,08	0,098
NGAL, нг/мл						
-15 мин от начала анестезии	4,7 ± 3,2		4,3 ± 2,7		4,0 ± 2,9	
-15 мин по окончании анестезии	202 ± 170	0,0001	465,6 ± 452,4	0,0001	713,2 ± 586,5	0,001
-через 24 ч	64,5 ± 59,0	0,004	94,1 ± 59,9	0,0001	506,6 ± 393,3	0,03
Альбумин, мг/л						
-15 мин от начала анестезии	0,3 ± 0,0		2,7 ± 0,0		0,1 ± 0,0	
-15 мин по окончании анестезии	13,0 ± 2,8	0,0001	51,0 ± 42,8	0,000	103,3 ± 66,4	0,0001
-через 24 ч	8,5 ± 4,7	0,082	104,1 ± 121,1	0,001	191,9 ± 199,0	0,002
IgG, мг/л						
-15 мин от начала анестезии	0,05 ± 0,00		0,05 ± 0,00		0,0 ± 0,0	
-15 мин по окончании анестезии	0,37 ± 0,00	0,003	5,1 ± 2,9	0,000	83,9 ± 22,3	0,0001
-через 24 ч	4,7 ± 0,5	0,0001	13,3 ± 12,0	0,008	64,1 ± 24,9	0,074

Примечание: достоверность изменений по сравнению со значением на предыдущем этапе исследования

Таблица 5. Сопоставление частоты острого повреждения почек при клинической и углубленной диагностике (на 24-й ч после операции)

Table 5. Comparison of the incidence of acute kidney injury at clinical and expanded diagnosis (at the 24th h after surgery)

Показатели	Подгруппы больных								
	1-я (без ОПП)			2-я (ОПП до 24 ч)			3-я (ОПП до 48 ч и более)		
	стадии ХБП			стадии ХБП			стадии ХБП		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
n (абс.) = 97	20	18	1	17	14	1	1	14	11
Число больных с превышением порогового значения биомаркера, в том числе:									
NGAL (абс.)	3	9	1	17	14	1	1	14	11
IgG (абс.)	0	0	0	1	10	1	1	14	11
Альбумин (абс.)	0	0	0	1	14	1	1	14	11

больных, у которых по критериям KDIGO развитие ОПП не зафиксировано.

Динамика концентрации альбумина и IgG соответствовала таковой креатинина. Самый отчетливый и значимый выход значений альбумина и IgG за рамки нормы зафиксирован у пациентов 3-й подгруппы, у которых признаки ОПП сохранялись в течение 48 ч наблюдения. Во 2-й подгруппе повышение уровня этих биомаркеров после вмешательства также было значимым, но менее отчетливым. У больных же с отсутствием клинических признаков ОПП значения альбумина и IgG в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормы. Обратило на себя внимание то, что, в отличие от динамики NGAL (максимальное повышение к концу анестезии с последующим снижением), потери альбумина к 24-му ч не уменьшались, а продолжали увеличиваться.

В абсолютных цифрах уровни всех биомаркеров у больных 3-й подгруппы были значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем во 2-й, как сразу после операции, так и через 24 ч после нее. Например, уровень IgG по окончании анестезии был примерно в 16 раз, а через 24 ч – примерно в 5 раз выше, чем у больных 2-й подгруппы.

Мы не отметили абсолютной зависимости увеличения потерь альбумина и IgG от выраженности ХБП: повышение их уровня в моче отсутствовало у некоторых больных не только с 1-й, но даже и с 3-й стадией ХБП (табл. 5). В то же время из данных табл. 6 следует, что у пациентов с наиболее выраженной почечной дисфункцией (3-я подгруппа)

были самая большая продолжительность ИК, самые низкие показатели гемоглобина в конце анестезии и самый большой уровень свободного гемоглобина к исходу 1-х сут. При этом связь этих показателей с фактом развития ОПП оказалась сильной и значимой. Предоперационная же концентрация в крови гаптоглобина у пациентов всех трех подгрупп была практически одинаковой, а влияние этого показателя на развитие ОПП (диагностированного на основании изменения уровня креатинина) слабым и недостоверным.

В табл. 7 отражена зависимость этих же показателей с уровнями NGAL, альбумина и IgG, которая подтвердила прямое повреждающее воздействие продолжительности ИК и повышенного уровня свободного гемоглобина не только на канальцы, но и на клубочки. Сниженные значения исходного уровня гаптоглобина и гемоглобина в конце анестезии также, как оказалось, значимо повлияли на рост уровня биомаркеров в моче.

### Обсуждение результатов

В нашем исследовании через 24 ч после операции ОПП (согласно определению KDIGO) выявлено у 56,3% пациентов. Эта цифра соответствует зарубежным эпидемиологическим данным встречаемости ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством [14, 15, 29]. Однако ряд обсервационных проспективно выполненных работ показал, что использование креатинина в качестве критерия для диагностики острой дисфункции почек не такое

**Таблица 6. Абсолютные значения показателей, отражающих факторы риска развития острого почечного повреждения, и их связь с фактом его развития у пациентов 3-й подгруппы**

*Table 6. Absolute values of indicators reflecting risk factors of acute kidney injury and their association with its development in patients of subgroup 3*

Показатели и точки измерения	Подгруппы			r/p*
	1-я (n = 39)	2-я (n = 32)	3-я (n = 26)	
Длительность ИК (мин)	78 ± 11 (77)	93 ± 23 (91)	116 ± 26 (114)	0,724/0,032
Гаптоглобин (перед операцией) (мг/л)	1,6 ± 1,9 (1,6)	1,33 ± 0,50 (1,3)	1,42 ± 0,70 (1,4)	-0,401/0,053
Гемоглобин (Т2) (г/л)	107 ± 21 (105)	94 ± 14 (92)	68 ± 15 (68)	-0,811/0,026
Свободный гемоглобин (Т3) (г/л)	0,8 ± 1,2 (0,6)	1,20 ± 0,31 (1,2)	1,90 ± 0,52 (1,9)	0,830/0,034

*Примечание:* r – коэффициент корреляции; p – достоверность изменений

**Таблица 7. Взаимосвязь факторов риска и повышенных значений биомаркеров в 3-й подгруппе через 24 ч после операции (r/p\*)**

*Table 7. Correlation of risk factors and elevated biomarker values in subgroup 3 in 24 h after surgery (r/p\*)*

Факторы риска	Коэффициент корреляции/достоверность		
	NGAL более 100 нг/мл	альбумин более 25 мг/л	IgG более 10 мг/л
Длительность ИК более 90 мин	0,804/0,003	0,795/0,009	0,811/0,000
Гаптоглобин менее 1,5 (перед операцией) (мг/л)	-0,856/0,001	-0,890/0,016	-0,713/0,011
Гемоглобин менее 90 (г/л) (Т2)	-0,764/0,037	-0,646/0,005	-0,892/0,027
Свободный гемоглобин более 1 (г/л) (Т3)	0,697/0,022	0,920/0,003	0,819/0,009

*Примечание:* r – коэффициент корреляции, p – достоверность

эффективное, как биомаркеров [8, 20]. На ранних стадиях последние более информативны; кроме того, они могут указывать, какая часть нефрона подвергается повреждению [3, 13]. Так, например, с помощью NGAL доказана возможность констатации канальцевого паренхиматозного повреждения у пациентов с предоперационной нормальной функцией почек на 20 ч, а у пациентов с предшествующей ХБП на 6 ч быстрее по сравнению с креатинином [39].

В отличие от канальцев, повреждение гломерулярных структур паренхимы почек после ИК изучено менее детально. Тем не менее доказана хорошая ассоциация между повышением уровня в моче альбумина и стадиями ОПП по критериям RIFLE у подростков с врожденными пороками сердца [34]. Показано также, что сохранение альбуминурии через 24 ч после открытого кардиохирургического вмешательства лучше прогнозирует вероятность развития тяжелого послеоперационного ОПП, чем оценка NGAL в моче [7]. Появление в моче IgG, который в связи с высокой молекулярной массой (150 кДа) не подвергается фильтрации через гломерулярные структуры, ассоциировано с тяжелой мембранопатией клубочка – разрушением базальной мембраны [9]. Прогрессия IgG-протеинурии считается надежным предиктором развития ХБП, что хорошо исследовано на примере диабетической, гипертензивной и других видов гломерулопатии [4].

Данные нашего исследования подтвердили, что изучение динамики в крови уровня креатинина недостаточно для полноценной оценки частоты острой дисфункции почек у кардиохирургических больных. С помощью биомаркеров (в частности, отражающего факт тубулярного повреждения NGAL) наличие ОПП сразу после операции констатировано нами у 95,9% прооперированных пациентов, а через 24 ч – у 73,2%. Таким образом, у части пациентов (в нашем случае почти у 40% прооперированных) ОПП после кардиохирургического вмешательства может проявляться кратковременно, а также может протекать в латентной (субклинической форме). В контексте смены парадигмы отношения к острой дисфункции почек, постулированной рекомендациями KDIGO, этот факт, по нашему представлению, имеет большое значение, поскольку акцентирует внимание на необходимости избегать при проведении послеоперационной интенсивной терапии средств и методов, которые могли бы негативно сказаться на функции почек.

То обстоятельство, что исходный уровень исследуемых биомаркеров у всех больных был в пределах референсных значений, значимое повышение его в конце анестезии и через 24 ч после операции свидетельствовало о связи возникшего повреждения почек именно с перенесенным вмешательством. Причем наши данные показали, что фоновое состояние почек является важным, но не единственным фактором, определяющим ухудшение почечной функции после операции. Правда, у пациентов с ХБП 1-й стадии клиника явной ОПП (при оценке

по креатинину) проявлялась реже и не столь выражено, как при более далеко зашедшем процессе. Это можно объяснить более сохранным функциональным резервом почек, поскольку резервные нефроны могут брать на себя функцию погибших, сохраняя при этом базальный уровень креатинина в крови. В то же время мы не отметили абсолютной зависимости увеличения потерь альбумина и IgG от стадии ХБП.

У пациентов 2-й и 3-й подгрупп различие в интенсивности альбуминурии в послеоперационном периоде было значимым, что свидетельствует о разной степени интраоперационного повреждения гломерулярной мембраны. Ранее нами было установлено, что среди множества факторов риска, определяемых спецификой данной категории пациентов и выполняемого у них оперативного вмешательства, наибольшее значение для развития клинически явного ОПП имеет дилуционная анемия на этапе ИК (ниже пороговых значений гемоглобина и гематокрита) [1]. Результаты данной работы не только подтвердили это заключение, но и дополнительно выявили важную роль в формировании ОПП гемолиза с появлением в крови свободного гемоглобина. На это указывала не только выявленная значимая прямая связь между уровнем в крови последнего и фактом развития тяжелого ОПП, но и значимая обратная связь исходного уровня в крови гаптоглобина, играющего важную роль в нейтрализации свободного гемоглобина, с повышенными значениями биомаркеров в послеоперационном периоде.

В ряде случаев ОПП проявлялось развитием не только селективной, но и неселективной гломерулопатии, что объясняет медленное (в течение 48 ч и более) восстановление адекватной клубочковой фильтрации.

Повреждение канальцев, как оказалось, тоже зависит не столько от состояния фонового почечного повреждения, сколько от действия интраоперационных факторов, связанных с выраженностью гемодилуции и степенью гемолиза (наличия в крови свободного гемоглобина). Обратило на себя внимание то, что уровень NGAL, отражающий состояние проксимальных канальцев, выходил за пределы референсных значений чаще, чем повышалась концентрация в моче альбумина и IgG. Это можно объяснить прежде всего тем, что разные отделы нефрона по-разному реагируют на повреждающие факторы, особенно связанные с гипоперфузией и анемией. Кроме того, повышение уровня NGAL без подъема уровней креатинина и других биомаркеров может быть проявлением реакции канальцев на высвобождение при гемолизе свободного железа из свободного гемоглобина. Подобная реакция сопровождается экспрессией липокалина с целью защиты клеток нефрона от перекисного окисления в присутствии каталитического железа [24, 33].

Обратило также на себя внимание различие в динамике исследованных биомаркеров у пациентов 2-й и 3-й подгрупп с ОПП. Так, если уровень

креатинина и NGAL от момента окончания общей анестезии и к исходу 1-х сут снижался, то потери альбумина и IgG, наоборот, продолжали у многих пациентов увеличиваться. Мы полагаем, что это связано не только с медленным восстановлением функции клубочков, но и с нарушением регулируемого мегалином эндоцитоза альбумина проксимальным эпителием канальца при его повреждении. Есть данные, что именно этот механизм приводит к персистенции повышенной альбуминурии, в частности, при остром тубулярном некрозе [28].

Таким образом, наши данные подтвердили большую чувствительность NGAL для определения ОПП по сравнению с креатинином, а также повышенную чувствительность высокофункционального тубулярного эпителия к воздействию факторов риска при ИК. Этот биомаркер особенно целесообразно использовать у пациентов с исходно нетяжелой хронической дисфункцией почек (ХБП 1–2-й стадий) при отсутствии роста концентрации креатинина после операции для оценки вероятности наличия субклинической формы ОПП. Такой подход позволит целенаправленно реализовывать рекомендации KDIGO по предотвращению усугубления почечной дисфункции после кардиохирургических вмешательств.

При тяжелом ОПП, особенно на фоне ХБП, дисфункция почек может быть связана не только с

повреждением тубулярных структур нефрона, но и с тяжелым селективным и даже неселективным повреждением клубочков, что также может влиять на выбор стратегии и тактики нефропротекции и ЗПТ.

### Выводы

1. Диагностика ОПП на основании критериев KDIGO не позволяет выявлять субклиническую форму почечной дисфункции, которая, по нашим данным, может иметь место примерно у 40% кардиохирургических больных, оперируемых с ИК.

2. ОПП у больных данной категории может быть обусловлено повреждением как канальцевого аппарата нефрона, так и клубочков с развитием селективной и даже неселективной гломерулопатии.

3. Важными факторами, приводящими к ОПП при кардиохирургических операциях на открытом сердце, следует считать продолжительность ИК, анемию, в том числе обусловленную гемодилюцией, и гемолиз, связанный с работой аппарата ИК.

4. Исследование NGAL у больных, имеющих ХБП и прооперированных на открытом сердце, позволяет выявлять субклиническое повреждение почек при отсутствии повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце // *Нефрология*. - 2020. - Т. 24, № 4. - С. 37–45. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45>.
2. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2018. - Vol. 155, № 6. - P. 2441–2452.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.056>.
3. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? // *Kidney Blood Press. Res.* - 2007. - P. 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.kjcard.2007.04.048>.
4. Bazzi C., Rizza V., Casellato D. et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness // *BMC Nephrol.* - 2014. - № 15. - P. 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-74>.
5. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles // *Intens. Care Med.* - 2004. - № 30. - P. 33–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2078-3>.
6. Chertow G. M., Levy E. M., Hammermeister K. E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery // *Am. J. Med.* - 1998. - № 104. - P. 343–348. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8).
7. Gaipov A., Solak Y., Turkmen K. et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery // *Renal Failure.* - 2015. - 37, № 1. - P. 96–102. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.97613>.
8. Gocze I., Jauch D., Gotz M. et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK study // *Ann. Surg.* - 2018. - № 267. - P. 1013–1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>.

### REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on the development of acute kidney injury after open-heart surgery. *Nephrologiya*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45>.
2. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, vol. 155, no. 6, pp. 2441–2452.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.056>.
3. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.*, 2007, pp. 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.kjcard.2007.04.048>.
4. Bazzi C., Rizza V., Casellato D. et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol.*, 2014, no. 15, pp. 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-74>.
5. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intens. Care Med.*, 2004, no. 30, pp. 33–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2078-3>.
6. Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am. J. Med.*, 1998, no. 104, pp. 343–348. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8).
7. Gaipov A., Solak Y., Turkmen K. et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Renal Failure*, 2015, 37, no. 1, pp. 96–102. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.97613>.
8. Gocze I., Jauch D., Gotz M. et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK study. *Ann. Surg.*, 2018, no. 267, pp. 1013–1020. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002485>.

9. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G. et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997 // *Am. J. Kidney Dis.* - 1997. - Vol. 30, № 5. - P. 621-631. [https://doi: 10.1016/S0272-6386\(97\)90485-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90485-6).
10. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* - 2002. - № 62. - P. 237-244. [https://doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x).
11. Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2009. - № 4. - P. 873-882. [https://doi: 10.2215/CJN.04810908](https://doi.org/10.2215/CJN.04810908).
12. Herget-Rosenthal S., Metzger J., Albalat A. et al. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury // *Prilozi.* - 2012. - Vol. 33, № 1. - P. 27-48. [https:// PMID: 22952093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952093/).
13. Hirsch R., Dent C., Pfrim H. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children // *Pediatr. Nephrol.* - 2007. - № 22. - P. 2089-2095. [https://doi: 10.1007/s00467-007-0601-4](https://doi.org/10.1007/s00467-007-0601-4).
14. Hobson C. E., Yavas S., Segal M. S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // *Circulation.* - 2009. - Vol. 119, № 18. - P. 2444-2453. [https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011).
15. Jeremiah R., Richard P., MacKenzie A. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. - Vol. 86, № 1. - P. 0-11. [https://doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.006).
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin. Pract.* - 2012. - 120, № 4. - P. c179-c184. [https://doi: 10.1159/000339789](https://doi.org/10.1159/000339789).
17. Koyner J. L., Bennett M. R., Worcester E. M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery // *Kidney Int.* - 2008. - № 74. - P. 1059-1069. [https://doi: 10.1038/ki.2008.341](https://doi.org/10.1038/ki.2008.341).
18. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - № 15. - P. 1597-1605. [https://doi: 10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd).
19. Mangano C. M., Diamondstone L. S., Ramsay J. G. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - № 128. - P. 194-203. [https://doi: 10.7326/0003-4819-128-3-19980210-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-19980210-00005).
20. Meersch M., Schmidt C., Hoffmeier A. et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial // *Intens. Care Med.* - 2017. - Vol. 43, № 11. - P. 1551-1561. [https://doi: 10.1007/s00134-016-4670-3](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3).
21. Mehta R. H., Grab J. D., O'Brien S. M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation.* - 2006. - № 114. - P. 2208-2216. [https://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573).
22. Meisner A., Kerr K. F., Thiessen-Philbrook H. et al. Development of biomarker combinations for postoperative acute kidney injury via Bayesian model selection in a multicenter cohort study // *Biomarker Research.* - 2018. - Vol. 6, № 1. - P. 3. [https://doi:10.1186/s40364-018-0117-z](https://doi.org/10.1186/s40364-018-0117-z).
23. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice // *J. Clin. Invest.* - 2002. - № 110. - P. 1083-1091. [https://doi: 10.1172/JCI15623](https://doi.org/10.1172/JCI15623).
24. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - № 14. - P. 2534-2543. [https://doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6).
25. Molnar A. O., Parikh C. R., Sint K. et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 7, № 11. - P. 1749-1760. [https://doi:10.2215/CJN.13421211](https://doi.org/10.2215/CJN.13421211).
26. Murray P. T., Le Gall J. R., Dos Reis Miranda D. et al. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2002. - № 8. - P. 519-525. [https://doi: 10.1097/00075198-200212000-00007](https://doi.org/10.1097/00075198-200212000-00007).
27. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement // *JAMA Netw. Open.* - 2020. - Vol. 3, № 10. - P. e2019209. [https://doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209).
28. Peruchetti D. B., Barahuna-Filho P. F. R., Silva-Aguiar R. P. et al. Megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubules is involved in the antiproteinuric effect of angiotensin II type 1 receptor blocker in a subclinical acute kidney injury animal model // *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA).* - 2021. General Subjects, Vol. 1865, Issue 9. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129950>.
9. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G. et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, vol. 30, no. 5, pp. 621-631. [https://doi: 10.1016/S0272-6386\(97\)90485-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90485-6).
10. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.*, 2002, no. 62, pp. 237-244. [https://doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x).
11. Han W.K., Wagener G., Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, no. 4, pp. 873-882. [https://doi: 10.2215/CJN.04810908](https://doi.org/10.2215/CJN.04810908).
12. Herget-Rosenthal S., Metzger J., Albalat A. et al. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 27-48. [https:// PMID: 22952093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952093/).
13. Hirsch R., Dent C., Pfrim H. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.*, 2007, no. 22, pp. 2089-2095. [https://doi: 10.1007/s00467-007-0601-4](https://doi.org/10.1007/s00467-007-0601-4).
14. Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 18, pp. 2444-2453. [https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011).
15. Jeremiah R., Richard P., MacKenzie A. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, vol. 86, no. 1, pp. 0-11. [https://doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.006).
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.*, 2012, 120, no. 4, pp. c179-c184. [https://doi: 10.1159/000339789](https://doi.org/10.1159/000339789).
17. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.*, 2008, no. 74, pp. 1059-1069. [https://doi: 10.1038/ki.2008.341](https://doi.org/10.1038/ki.2008.341).
18. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, no. 15, pp. 1597-1605. [https://doi: 10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd).
19. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann. Intern. Med.*, 1998, no. 128, pp. 194-203. [https://doi: 10.7326/0003-4819-128-3-19980210-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-19980210-00005).
20. Meersch M., Schmidt C., Hoffmeier A. et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 11, pp. 1551-1561. [https://doi: 10.1007/s00134-016-4670-3](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3).
21. Mehta R.H., Grab J.D., O'Brien S.M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*, 2006, no. 114, pp. 2208-2216. [https://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573).
22. Meisner A., Kerr K.F., Thiessen-Philbrook H. et al. Development of biomarker combinations for postoperative acute kidney injury via Bayesian model selection in a multicenter cohort study. *Biomarker Research*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 3. [https://doi:10.1186/s40364-018-0117-z](https://doi.org/10.1186/s40364-018-0117-z).
23. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J. Clin. Invest.*, 2002, no. 110, pp. 1083-1091. [https://doi: 10.1172/JCI15623](https://doi.org/10.1172/JCI15623).
24. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, no. 14, pp. 2534-2543. [https://doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6).
25. Molnar A.O., Parikh C.R., Sint K. et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. 1749-1760. [https://doi:10.2215/CJN.13421211](https://doi.org/10.2215/CJN.13421211).
26. Murray P.T., Le Gall J.R., Dos Reis Miranda D. et al. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2002, no. 8, pp. 519-525. [https://doi: 10.1097/00075198-200212000-00007](https://doi.org/10.1097/00075198-200212000-00007).
27. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw. Open*, 2020, vol. 3, no. 10, pp. e2019209. [https://doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209).
28. Peruchetti D.B., Barahuna-Filho P.F.R., Silva-Aguiar R.P. et al. Megalin-mediated albumin endocytosis in renal proximal tubules is involved in the antiproteinuric effect of angiotensin II type 1 receptor blocker in a subclinical acute kidney injury animal model. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)*, 2021, General Subjects, vol. 1865, iss. 9. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2021.129950>.

29. Provenchère S., Plantefève G., Hufnagel G. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome // *Anesth. Analg.* - 2003. - Vol. 96, № 5. - P. 1258-1264. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000055803.92191.69>.
30. Prowle J. R., Calzavacca P., Licari E. et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass // *Renal Failure.* - 2015. - Vol. 37, № 3. - P. 408-416. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001303>.
31. Rosner M. H., Okusa M. D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - № 1. - P. 19-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>.
32. Schley G., Köberle C., Manuilova E. et al. Comparison of plasma and urine biomarker performance in acute kidney injury // *PLoS ONE.* - 2015. - Vol. 10, № 12. - P. e0145042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145042>.
33. Schmidt-Ott K. M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia // *J. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2006. - 15, № 4. - P. 442-449. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
34. Sugimoto K., Toda Y., Iwasaki T. et al. Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective observational study // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2016. - 30, № 1. - P. 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.194>.
35. Tang I. Y., Murray P. T. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* - 2004. - № 18. - P. 91-111. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.006>.
36. Thakar C. V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - № 16. - P. 162-168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040331>.
37. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology.* - 2006. - № 105. - P. 485-491. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011>.
38. Wijeyesundera D. N., Karkouti K., Dupuis J. Y. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery // *JAMA.* - 2007. - № 297. - P. 1801-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1801>.
39. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review // *Biomed. Res. Int.* - 2019. - P. 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
40. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1994. - № 107. - P. 1489-1495. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(94\)70429-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(94)70429-5).
29. Provenchère S., Plantefève G., Hufnagel G. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 96, no. 5, pp. 1258-1264. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000055803.92191.69>.
30. Prowle J.R., Calzavacca P., Licari E. et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Renal Failure*, 2015, vol. 37, no. 3, pp. 408-416. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.1001303>.
31. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, no. 1, pp. 19-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>.
32. Schley G., Köberle C., Manuilova E. et al. Comparison of plasma and urine biomarker performance in acute kidney injury. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 12, pp. e0145042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145042>.
33. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *J. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2006, 15, no. 4, pp. 442-449. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
34. Sugimoto K., Toda Y., Iwasaki T. et al. Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, 30, no. 1, pp. 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.194>.
35. Tang I.Y., Murray P.T. Prevention of perioperative acute renal failure: what works? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, no. 18, pp. 91-111. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.09.006>.
36. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, no. 16, pp. 162-168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040331>.
37. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006, no. 105, pp. 485-491. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011>.
38. Wijeyesundera D.N., Karkouti K., Dupuis J.Y. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA*, 2007, no. 297, pp. 1801-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1801>.
39. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review. *Biomed. Res. Int.*, 2019, 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
40. Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, no. 107, pp. 1489-1495. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(94\)70429-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(94)70429-5).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

**Полушин Юрий Сергеевич**

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

**Соколов Дмитрий Васильевич**

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: sokolovdv82@gmail.com

**Молчан Николай Сергеевич**

кандидат медицинских наук, врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

**Yury S. Polushin**

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: polushin1@gmail.com

**Dmitry V. Sokolov**

Researcher of Effluent Hemocorrection Group, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: sokolovdv82@gmail.com

**Nikolay S. Molchan**

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician of Research Clinical

центра анестезиологии и реаниматологии, ассистент  
кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: johnwoolver2@gmail.com

**Акмалова Регина Валерьевна**

научный сотрудник группы эфферентной гемокоррекции,  
врач – анестезиолог-реаниматолог Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: regina.akmalova@gmail.com

**Галкина Ольга Владимировна**

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией  
биохимического гомеостаза Научно-исследовательского  
института нефрологии.  
E-mail: ovgalkina@mail.ru

Center of Anesthesiology and Intensive Care,  
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: johnwoolver2@gmail.com

**Regina V. Akmalova**

Researcher of Efferent Hemocorrection Group, Anesthesiologist  
and Emergency Physician of Research Clinical Center of  
Anesthesiology and Intensive Care.  
Email: regina.akmalova@gmail.com

**Olga V. Galkina**

Candidate of Biological Sciences,  
Head of Laboratory of Biochemical Homeostasis,  
Research Institute of Nephrology.  
Email: ovgalkina@mail.ru