

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ФАКТОРЫ РИСКА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Поццов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Целью исследования явилось определение факторов риска развития острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца (ТС), показаний к применению заместительной почечной терапии (ЗПТ) и оптимальных методов ЗПТ.

ОПП отмечалось у 37 из 86 больных. ЗПТ применяли у 21 пациента. Основными факторами риска явились снижение функции почек до ТС, нарушение функции трансплантата, потребность во вспомогательном кровообращении. Основным методом ЗПТ была постоянная вено-венозная гемофильтрация, в 3 случаях начатая интраоперационно. Постоянные методы ЗПТ позволяют наиболее точно контролировать гемогидробаланс пациента. Расширение показаний к ЗПТ и увеличение частоты ее применения сопровождалось улучшением выживаемости пациентов. Наличие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшало долговременный (более 10 лет) прогноз вне зависимости от глубины повреждения функции почек.

Ключевые слова: трансплантация сердца, острое повреждение почек, заместительная почечная терапия.

ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEART TRANSPLANTATION: RISK FACTORS AND RENAL REPLACEMENT THERAPY

Kopylova Y.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.

Academician V.I. Shumakov Federal Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication after heart transplantation (HT). For the identification of risk factors of AKI and optimal modes of renal replacement therapy (RRT) 86 HT data was analyzed. AKI was observed in 37 cases. The main risk factors were renal failure before HT, heart transplant dysfunction and requirement in mechanical support. Continuous RRT was preferable due to the best control of patient's volumes. The widening of indications for RRT was associated with better survival. In the cases of AKI occurrence the long-term (>10 years) prognosis was worsening significantly.

Key words: heart transplantation, acute kidney injury, renal replacement therapy.

В нашей стране первая успешная трансплантация сердца (ТС) пациенту с тяжелой сердечной недостаточностью была выполнена академиком В.И. Шумаковым в 1987 году. Несмотря на сохраняющиеся организационные проблемы в области органного донорства, число пересадок сердца неуклонно растет. Если за 22 года (1987–2008) в НИИ трансплантологии и искусственных органов было сделано 147 ТС, то только за 2009 год их количество достигло 26.

Одним из наиболее серьезных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов после кардиохирургических операций является острое повреждение почек (ОПП). По данным различных авторов, оно развивается у 1–30% больных [6, 8]. Среди пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), смертность достигает 40–83% [5]. Значительно меньше в литературе имеется данных об ОПП у реципиентов донорского сердца. Предшествующая гипоперфузия почек в условиях

Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.

Контакты: Копылова Ю.В., врач-нефролог отделения гемодиализа. **Тел.:** (499) 158-22-33, 8-985-238-71-72, **e-mail:** medick@bk.ru

декомпенсированной сердечной недостаточности, влияние процедуры искусственного кровообращения (ИК) и иммуносупрессивной терапии являются основными причинами острого повреждения почек у этой категории больных. Выявление предикторов развития ОПП, определение оптимальных методов ЗПТ и сроков ее применения необходимы для улучшения результатов ТС.

Целью настоящего исследования явилось выявление факторов риска возникновения ОПП в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца, определение показаний к применению и выбор метода заместительной почечной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились данные 86 реципиентов (мужчин – 77, женщин – 9) донорского сердца, которым трансплантация была выполнена с января 1995-го по декабрь 2008 года. Возраст больных составлял от 17 до 61 года, в среднем 35,8 ± 1,3 года.

Основной нозологической формой у исследованных пациентов была дилатационная кардиомиопатия – 56 пациентов, ишемической кардиомиопатией страдали 28 больных, и у 2 пациентов был установлен диагноз рестриктивной кардиомиопатии. Средняя продолжительность ожидания трансплантата в стационаре составила 77 ± 3,2 (51–96) дня.

По классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко у 51 реципиента имелась стадия недостаточности кровообращения 2В, у 13 – 2А и у 21 – 3; по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) функциональный класс 3 – у 61 больного и 4 – у 25; по классификации Объединенной сети для обмена органами (UNOS) статус 2 был присвоен 52 пациентам, 1В – 21 и 1А – 13 пациентам.

В постоянном введении инотропных препаратов нуждались 19 больных, 13 из них потребовалось применение вспомогательного кровообращения (обход левого желудочка – 9, внутриаортальная баллонная контрпульсация – 2, бивентрикулярный обход – 1, устройство «In-core» – 1). 3 пациентам были имплантированы электрокардиостимуляторы.

Диагноз ОПП устанавливали при концентрации креатинина плазмы ≥130 мкмоль/л.

Методики ЗПТ. Постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГ) – метод, позволяющий обеспечить оптимальный контроль баланса жидкости и управляемость ультрафильтрацией в зависимости от показателей центральной гемодинамики. У многих пациентов имелась дисфункция правого желудочка, что требовало применения обхода правого желудочка и делало их особенно чувствительными к перегрузке жидкостью. Чаще всего использовали постдилюционное замещение (98%), и только в случаях коагулопатии – преддилюционное. При стабилизации гемодинамических показателей и сохраняющейся потребности в ЗПТ ряду пациентов проводили гемодиализацию с приготовлением субстициата из диализирующего раствора в ходе процедуры (ГДФ-online), продленную до 6–10 часов. С 2008 года появилась техническая возможность применять постоянную вено-венозную гемодиализацию (ПВВГДФ). Показанием для нее являлась недостаточная, с точки зрения коррекции азотемии, эффективность ПВВГ.

Такая проблема возникала чаще всего в случаях, когда процедуру ПВВГ приходилось многократно прерывать из-за тромбоза экстракорпорального контура или транспортировки больного для проведения обследований за пределы отделения интенсивной терапии (КТ, МРТ).

До 2007 года ПВВГ проводилась на аппаратах ADM/ABM 08, гемофильтрах Ultraflux AV600 и AV1000 (Fresenius Medical Care, Германия). Использовали замещающий раствор HF23 (Na 140⁺, K 2,0⁺, Ca 2,125⁺⁺, Mg 0,75⁺⁺, Cl⁻ 112, лактат 35,75 ммоль/л, теоретическая осмолярность 301 мосм/л. С 2007 года ПВВГ и ПВВГДФ проводили на аппаратах Multifiltrate, гемодиализаторах FX60 и FX80 (Fresenius Medical Care, Германия). Использовался замещающий раствор Duosol на основе бикарбоната следующего состава: Na⁺ 140, K⁺ 2,0–4,0, Ca⁺⁺ 1,5, Mg⁺⁺ 0,5, Cl⁻ 111, HCO₃⁻ 35, глюкоза 5,5 ммоль/л, теоретическая осмолярность 296 мосм/л. Средняя продолжительность ПВВГ составляла 6,0 ± 1,31 (2–13 суток). Средний объем замещения составил 35,7 ± 1,02 мл/ч/кг массы тела пациента. При ПВВГДФ средний объем замещения составлял 39,9 ± 4,3 мл/ч/кг массы



Рис. 1. Характеристика пациентов по степени выраженности сердечной недостаточности (n = 86)

тела больного. Объемная скорость тока диализирующего раствора составляла 2500–3000 мл/ч. Средний объем ультрафильтрации при проведении этих процедур составлял 2900 ± 183 мл/сут.

ГДФ-online – применяли аппараты Fresenius 4008S, гемодиалитры FX60 или FX80. Использовалась диализирующая жидкость с повышенным содержанием кальция – 1,75 ммоль/л и с добавлением глюкозы – 10,0 ммоль/л. Концентрация калия (2,0–4,0 ммоль/л) подбиралась индивидуально. Стандартная концентрация натрия составляла 138–142 ммоль/л. В ряде случаев, при гипернатриемии, применяли понижающийся профиль натрия в диализирующем растворе. Средний объем замещения составлял $20,35 \pm 1,95$ л за процедуру. Средний объем ультрафильтрации в случае ГДФ-online составлял 2900 ± 83 мл.

Антикоагуляция обеспечивалась дозированным введением нефракционированного гепарина (B|Braun, Германия) со скоростью, обеспечивающей показатель активированного времени свертывания крови (АВСК) в пределах 140–170". Дозы гепарина составляли 3–15 МЕ на 1 кг массы пациента в час. В одном из случаев, при развитии тромбоцитопении неясного генеза, антикоагуляция осуществлялась постоянным введением фраксипарина в дозе 5–8 МЕ АХа при визуальном контроле экстракорпорального контура.

Стандарт лечения предполагал замену экстракорпорального контура ежедневно. Внеплановая замена производилась в случае тромбоза и при необходимости выполнения определенных лечебно-диагностических мероприятий.

Эффективность ПБВГ оценивали по соотношению объема замещения за сутки и показателя общей жидкости организма, определяемого по номограммам [1]. Для оценки эффективности ГДФ-online использовали встроенный в диализный аппарат блок измерения ионного диализанса ОСМ.

В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветные катетеры You-Bend для высокообъемных инфузий № 12 french длиной 15 и 20 см (ARROW, США), которые устанавливали в яремную, подключичную или бедренную вену.

Биохимические показатели крови контролировали 1 раз в сутки, а показатели кислотно-основного состояния, электролитов крови и АВСК – каждые 3 часа.

Статистический анализ был проведен с применением программы Statistica for Windows 7.0. Для выявления связи между предполагаемыми факторами риска и развитием острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца нами применялись непараметрические корреляции, рассчитанные с применением коэффициентов Spearman, Kendall и Gamma. Иссле-

дуемый фактор риска считали статистически достоверным, если показатель 2 и более коэффициентов имел значение $p \geq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП в раннем послеоперационном периоде было выявлено у 37 больных. ЗПТ применяли 21 пациенту. При анализе отдельных параметров (частота применения ЗПТ, выживаемость пациентов с ОПП после ТС) группа пациентов была расширена с учетом операций, проведенных в 2009 году (ТС – 26, ОПП – 11, ЗПТ – 16 больных).

ПБВГ применяли у 34 больных, ПБВГДФ – у 5 и ГДФ-online – у 5 пациентов. В 3 случаях ЗПТ начинали интраоперационно. Показаниями к началу ЗПТ у этих пациентов явились повышение концентрации креатинина плазмы более 200 мкмоль/л; выраженная застойная сердечная недостаточность, резистентная к терапии диуретиками; наличие метаболических нарушений. ПБВГ проводилась в пред-, интра- и постперфузионном периодах с последующим продолжением в отделении интенсивной терапии. Объем замещения составлял 30–40 мл/ч/кг массы тела пациента. Объем ультрафильтрации – от 3,5 до 12 литров за время операции.

При статистическом анализе были выявлены достоверные факторы риска возникновения ОПП в раннем послеоперационном периоде при ТС.

Мы разделили их на 3 группы: дооперационные – концентрация креатинина плазмы ≥ 130 мкмоль/л, возраст более 55 лет, необходимость вспомогательного кровообращения; интраоперационные – длительность искусственного кровообращения (ИК) свыше 210 минут, продолжительность ишемии трансплантата более 140 минут, наличие

Таблица 1

Достоверность влияния различных факторов риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде при ТС

Факторы риска развития ОПП	
Дооперационные	
креатинин плазмы >130 мкмоль/л	p = 0,0007
возраст >55 лет	p = 0,002
вспомогательное кровообращение	p = 0,0025
Интраоперационные	
длительность ИК >210 мин	p = 0,0056
гемолиз (своб. Нб >100 мг%)	p = 0,014
Послеоперационные	
вспомогательное кровообращение	p = 0,00012
допамин и/или добутамин >10 мкг/кг/мин	p = 0,018
адреналин >100 мкг/кг/мин	p = 0,025

выраженного гемолиза (концентрация свободного гемоглобина свыше 100 мг%); послеоперационные – необходимость вспомогательного кровообращения, потребность в инотропной поддержке (допамин и/или добутамин свыше 10 мкг/кг/мин, адреналин свыше 100 мкг/кг/мин).

Несомненно, факт наличия у реципиента одного из перечисленных факторов риска сам по себе не является показанием к ЗПТ. Тем не менее выраженное снижение насосной функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие ОПП, требующего ЗПТ (ОПП–ЗПТ). В этой группе больных показания к ЗПТ были расширены, и в ряде случаев ее начинали даже до появления каких-либо симптомов ОПП. Основанием для начала ЗПТ в нашем институте с 2005 года считаются клинко-лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа (температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С, лейкоцитоз более 12 000 или лейкопения менее 4000 в 1 мкл, среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) менее 1800 $\text{din}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$), а также метаболические нарушения (лактатемия более 8 ммоль/л; ВЕ менее 4,5 ммоль/л; гипергликемия более 20 ммоль/л, резистентная к инсулинотерапии, стойкая гипокалиемия менее 2,5 ммоль/л).

Результатом либерализации показаний к началу ЗПТ явилось существенное увеличение частоты ее применения. Если с 1995-го по 2005 год ЗПТ применялась только у 6 из 50 пациентов после ТС (12%), то с 2005-го по 2009-й – у 31 из 62 (50%). При этом было отмечено значительное улучшение выживаемости.

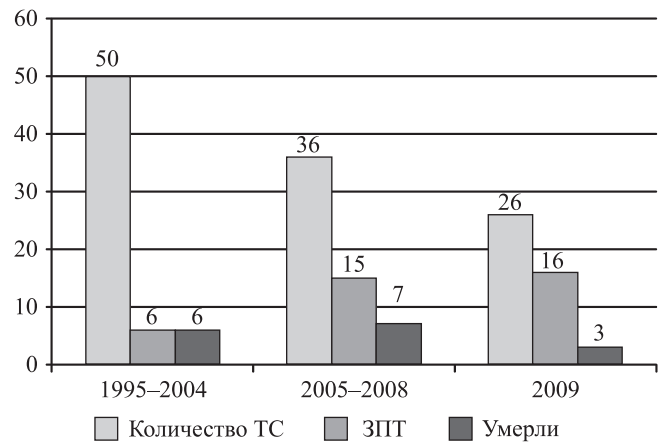


Рис. 2. Летальность среди пациентов с ОПП, потребовавшим применения ЗПТ в раннем послеоперационном периоде

Так, до 2005 года все 6 пациентов с ОПП–ЗПТ умерли в течение 30 дней после операции; а с 2005-го по 2009 год выжили 19 из 29 пациентов, получавших ЗПТ.

Вероятно, расширение показаний к ЗПТ явилось только одним из факторов, повлиявшим на улучшение результатов ТС. Свою роль, безусловно, сыграли изменившиеся подходы к отбору реципиентов и доноров сердечного трансплантата, совершенствование хирургических, анестезиологических, перфузиологических и реаниматологических методик, применение более прогрессивных фармацевтических средств и медицинского оборудования, а также увеличение опыта персонала.

Литературные данные об эффективности интраоперационной гемофильтрации для предупреждения послеоперационного ОПП противоречивы. Так, Roscitano с соавт. свидетельствуют в пользу этого метода [9], Musleh с соавт. не обнаружили протек-

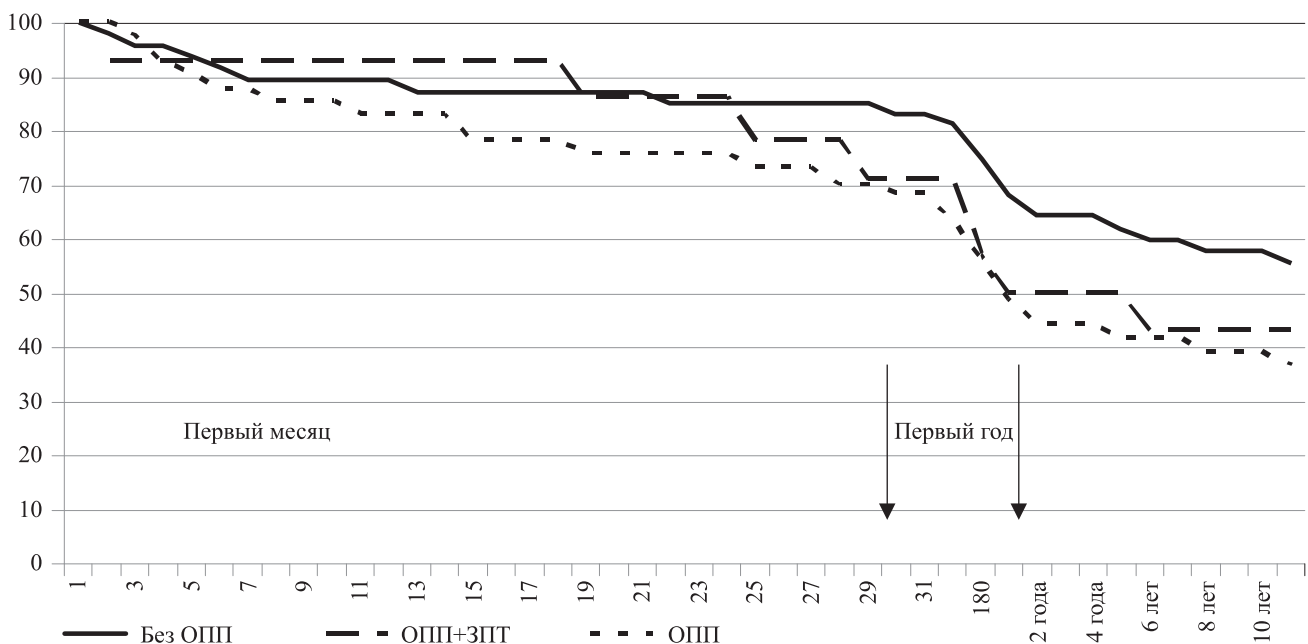


Рис. 3. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца в 1995–2008 гг. в зависимости от наличия ОПП

тивного влияния гемофильтрации на функцию почек после операций с ИК [7]. По нашему мнению, применение ЗПТ во время операций с ИК позволяет не только избежать резких колебаний внутрисосудистого объема, но и элиминировать из крови пациента некоторые продукты ССВО, в частности фракцию комплемента С3а, интерлейкины 6 и 8 и, по некоторым данным, ФНО- α (преимущественно за счет сорбции на мембране) [4]. Кроме того, полученные нами результаты поддерживают данные ряда авторов, свидетельствующие в пользу как можно более раннего применения ЗПТ в послеоперационном периоде [2, 3].

Развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшало долгосрочный прогноз. Так, выживаемость в течение первых 3 недель у пациентов, получавших ЗПТ, не отличалась от таковой в группе пациентов без ОПП. Однако через 28 дней после операции смертность в группе пациентов с ОПП существенно возрастала вне зависимости от потребности в ЗПТ. Эта тенденция сохранялась в течение длительного периода наблюдения (более 10 лет).

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца явились нарушение функции почек до операции, а также нарушение функции трансплантата и применение вспомогательного кровообращения.
2. К дополнительным факторам риска относятся возраст реципиента, длительность ИК и время ишемии трансплантата.
3. Постоянные методы ЗПТ являются оптимальными, так как позволяют более точно контролировать гемогидробаланс пациента.
4. Наличие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает долгосрочный прогноз вне зависимости от глубины повреждения функции почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Даугурдас Джон Т., Блейк Питер Дж., Инг Тодд С.* Руководство по диализу / Пер. с англ. 3-е изд. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. С. 733–734.
2. *Demirkiliç U., Kuralay E., Yenicesu M. et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery // *J. Card. Surg.* 2004. Vol. 19 (1). P. 17–20.
3. *Elahi M., Lim M., Joseph R. et al.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 26. P. 1027–1031.
4. *Elahi M., Asopa S., Pflueger A. et al.* Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 35. P. 854–863.
5. *Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors // *Circulation.* 2009. Vol. 119 (4). P. 495–502.
6. *Morabito S., Guzzo I., Muzi L. et al.* Acute renal failure following cardiac surgery // *G. Ital. Nefrol.* 2006. Vol. 23. Suppl. 36. S. 52–60.
7. *Musleh G.S., Datta S.S., Yonan N.N. et al.* Association of IL6 and IL10 with renal dysfunction and the use of haemofiltration during cardiopulmonary bypass // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 35. P. 511–514.
8. *Pham P.T., Slavov C., Pham P.C.* Acute kidney injury after liver, heart, and lung transplants: dialysis modality, predictors of renal function recovery, and impact on survival // *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 2009. Vol. 16 (4). P. 256–267.
9. *Roscitano A., Benedetto U., Goracci M. et al.* Intraoperative continuous venovenous hemofiltration during coronary surgery // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2009. Vol. 17 (5). P. 462–466.