

А.И.Тарасенко¹, А.В. Алексеев², А.М. Пушкарев², А.А. Казихинуров²,
И.Р. Кабиров², М.А. Агавердиев², Р.В. Абдрахимов², Д.Р. Мусин²

ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлен обзор последних исследований, посвященных острому почечному повреждению (ОПП) в периоперационном периоде различных заболеваний. Изложены данные об эпидемиологии, факторах риска, механизмах развития послеоперационного ОПП. Освещены проблемы своевременной диагностики и начала лечения почечного повреждения с учетом ранних обратимых и отсроченных стойких негативных последствий ОПП.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, хирургическая операция, послеоперационный стресс.

A.I. Tarasenko, A.V. Alekseev, A.M. Pushkarev, A.A. Kazikhinurov,
I.R. Kabirov, M.A. Agaverdiev, R.V. Abdrakhimov, D.R. Musin
ACUTE KIDNEY INJURY DURING SURGERY

The article provides an overview of recent studies on acute kidney injury (AKI) after surgical treatment of various diseases. The data on epidemiology, risk factors, and mechanisms of development of postoperative AKI are presented. The paper reveals problems of timely diagnosis and treatment of renal damage taking into account the early reversible and delayed persistent negative consequences of AKI.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, surgery, postoperative stress.

В последние десятилетия заболеваемость ОПП увеличилась и была связана с множеством факторов, таких как старение населения, увеличение числа сопутствующих заболеваний среди госпитализированного населения, рост распространенности хронических заболеваний почек и диабета, а также широкое использование внутривенного введения контрастных препаратов для улучшения визуализации при лучевой диагностике и при сердечно-сосудистых операциях. В зависимости от системы классификации, используемой в исследованиях, заболеваемость ОПП варьирует от 5,0 до 7,5% у госпитализированных пациентов, доходя до 50–60% у больных, находящихся в критическом состоянии [1]. Оперативное лечение является основной причиной возникновения ОПП у госпитализированных пациентов и составляет до 40% случаев в стационаре. Частота возникновения ОПП в этой группе пациентов варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства и используемого определения ОПП. При этом самые высокие показатели отмечаются после операций на сердце (18,7%), абдоминальных (13,2%) и торакальных (12,0%) операций [2]. ОПП оказывает негативное влияние на результаты лечения, ассоциируется с повышением затрат, продолжительности пребывания в стационаре и внутрибольничной смертностью [3]. ОПП связано увеличением ранней [4] и поздней послеоперационной смертности [5]. У пациентов с послеоперационным ОПП

отмечаются: значительно более длительное пребывание в стационаре (15,8 против 8,6 дня), более высокая частота повторных госпитализаций в течение 30 дней (21% против 13%) [2] и развитие в течение года терминальной стадии почечной недостаточности и смертности по сравнению с пациентами без ОПП. Кроме того, у пациентов с ОПП отмечается повышение сердечно-сосудистых осложнений (33,3% против 11,3%) и летального исхода (6,1% против 0,9%) [6].

Внутрибольничная и трехмесячная смертность у пациентов с ОПП была значительно выше, чем у пациентов без ОПП (3,5% против 0,2%, 3,8% против 0,3%), уровень внутрибольничной и трехмесячной смертности увеличивался с прогрессированием стадии ОПП [7]. О'Коннор сообщил о 12,6-кратном относительном риске смертности у пациентов с послеоперационным ОПП после абдоминальных операций [8]. Увеличение риска смертности через 30 дней после интраабдоминальной операции у пациентов с ОПП наблюдается даже после восстановления почечной функции [9].

Несмотря на высокую частоту, ОПП остается одним из самых недиагностируемых и недостаточно леченных послеоперационных осложнений. Два недавних исследования продемонстрировали связь между послеоперационным увеличением сывороточного креатинина и худшими клиническими исходами, и эта связь наблюдалась при более низких поро-

гах, чем в определении RIFLE [10]. Последствия ОПП сохраняются годами даже у тех пациентов, у которых наблюдаются частичное или даже полное восстановление почечной функции к моменту выписки из стационара. Периоперационная ОПП независимо связана с высоким риском сердечно-сосудистой смертности среди различных групп пациентов, сопоставимым с риском, наблюдаемым при хронической болезни почек (ХБП) [11].

У пациентов с ОПП нередко больше сопутствующих заболеваний, чем у пациентов без ОПП. Соответственно, ОПП все больше воспринимается как часть системного заболевания с основными механизмами, вызывающими полиорганную дисфункцию [12,13].

ОПП также негативно влияет на долгосрочные результаты, поскольку это связано с повышенным риском развития ХБП [14]. У кардиохирургических пациентов с ОПП, у которых к моменту выписки из больницы полностью восстановилась функция почек, через 2 года частота ХБП составила 6,8%, что значительно выше (0,2%), чем у пациентов, у которых не развивалось ОПП. Двухлетняя выживаемость также была значительно ниже у пациентов с послеоперационным ОПП (82,3% против 93,7%). Данные результаты получены даже при незначительном изменении почечной функции. Так, при повышении уровня креатинина до 0,3 мг/дл риск терминальной стадии почечной недостаточности в 3 раза выше [15]. Прогрессирование до ХБП является результатом персистирования воспаления, усиленного превращения перипитов в миофибробласты в ответ на повреждение канальцев и последующего увеличения объема внеклеточного матрикса с уменьшением плотности сосудов, что приводит к почечному фиброзу и снижению почечной функции. Риск развития или прогрессирования ХБП увеличивается пропорционально тяжести ОПП [16].

Лучшее понимание факторов риска, которые способствуют периоперационному ОПП, позволит прогнозировать ОПП и приведет к улучшению профилактики, уменьшению выраженности и ускорению выздоровления у пациентов, перенесших ОПП. Разработка методов прогнозирования ОПП и новых способов визуализации, позволяющих более точно выявлять повреждение почек, изучение мочевых и сывороточных биомаркеров для раннего выявления ОПП, предоставит новые инструменты для достижения этих целей.

В свою очередь распространенность ХБП среди хирургических пациентов составляет до 30%. ХБП увеличивает риск после-

операционного ОПП, осложнений со стороны ССС и летального исхода. У кардиохирургических пациентов ХБП коррелирует с увеличением продолжительности нахождения в стационаре и 30-дневной смертностью как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний. Риск смерти увеличивается на 35-43% на каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с умеренной (3-я стадия) ХБП риск смерти в стационаре в 3,5 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, увеличиваясь до 8,8 у пациентов с тяжелой (4-я стадия) и до 9,6 с диализзависимой (5-я стадия) ХБП.

ХБП также связана с неблагоприятными исходами у некардиохирургических пациентов, особенно при тяжелой почечной дисфункции. Связь ХБП с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших как сердечные, так и внесердечные хирургические вмешательства демонстрирует важность понимания этого риска, выявления пациентов с ХБП до операции и принятия мер по снижению риска [17,18].

Предложено несколько критериев для определения ОПП и его тяжести, среди них критерии KDIGO являются наиболее широко используемыми. ОПП определяется как увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) или более в течение 48 часов или, по меньшей мере, в 1,5 раза от исходного значения, определенного в течение предшествующих 7 дней, или объем мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение более 6 часов. Существует 3 степени тяжести: 1-я – повышение уровня креатинина в сыворотке в 1,5-1,9 раза по сравнению с исходным уровнем при диурезе менее 0,5 мл/кг/ч в течение от 6 до 12 часов; 2-я степень – повышение сывороточного креатинина в 2,0-2,9 раза по сравнению с исходным уровнем при диурезе менее 0,5 мл/кг/ч в течение 12 или более часов; 3-я степень – повышение сывороточного креатинина в 3 раза по сравнению с исходным уровнем, абсолютное увеличение не менее 4 мг/дл, начало заместительной почечной терапии, диурез менее 0,3 мл/кг/час в течение 24 или более часов или анурия в течение 12 или более часов [19].

Этиологические факторы риска ОПП делятся на факторы, связанные с пациентом, и факторы, связанные с оперативным вмешательством.

Факторы риска ОПП, связанные с пациентом более тесно ассоциируются с послеоперационной смертностью по сравнению с хирургическими факторами [2]. К ним относятся

мужской пол, ранее существовавшая ХБП, гипертония, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, метастатический рак, гипоальбуминемия, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецептора ангиотензина [20,21]. Кроме того, способность почек адаптироваться к гемодинамическим изменениям снижается с возрастом. Несмотря на то, что почечный кровоток с возрастом снижается, ответ на сосудорасширяющие стимулы также слабее у пожилых пациентов [22]. Пожилые пациенты чаще подвергаются воздействию лекарств, которые могут повлиять на функцию почек, таких как диуретики и контрастные вещества. В недавнем исследовании, проведенном у 9400 пациентов, женский пол также был отмечен как существенный фактор риска послеоперационного ОПП. Ожирение, особенно с индексом массы тела (ИМТ) >40 кг/м², связано с более высоким риском послеоперационного ОПП [23]. Предполагается, что это обусловлено с изменениями в почечной гемодинамике, вызванными жировой тканью, поскольку тип и расположение жировой ткани влияют на функцию почек после операции. В недавнем исследовании абдоминальное ожирение, количественно определенное с помощью компьютерной томографии, было связано с послеоперационным ОПП [24].

Многочисленные исследования выявили негативное влияние хирургического вмешательства или связанных с ним факторов на развитие ОПП при операциях на органах брюшной полости, в частности, использование внутривенного контраста для визуализации и вмешательства на органах сосудистой системы, диуретиков и вазопрессоров, любые инвазивные процедуры, эпизоды интраоперационной нестабильной гемодинамики, переливание крови, большой объем инфузии во время операции и неотложные хирургические вмешательства [7,20,25]. Кроме того, интраоперационная гипотензия связана с более высоким риском развития ОПП, серьезных неблагоприятных сердечных событий и 30-дневной смертности [26].

Патогенез послеоперационной ОПП сложный и многофакторный. Нужно учитывать не только снижение ОЦК, но и ответ нейроэндокринной системы на анестезию и операционную травму. Снижение ОЦК происходит в предоперационном периоде в результате ограничения потребления жидкости, а также периоперационно в результате кровопотери, незаметных потерь и эффекта третьего пространства. Вентиляция легких

обеспечивает дополнительный механизм для увеличения потери жидкости во время общей анестезии [27].

Почечная реакция на гипоперфузию заключается в дилатации афферентных и вазоконстрикции эфферентных артериол для поддержания клубочковой фильтрации в дополнение к нейрогормональным реакциям в качестве механизма поддержания нормального ОЦК. Действие симпатомиметических гормонов приводит к вазоконстрикции в корковом веществе почек, что является компенсаторной попыткой перераспределить кровоток в мозговое вещество почки, однако оно вызывает ишемию, последствия которой особенно значимы из-за высокой метаболической активности [27,28].

Ишемизированные почки более восприимчивы к воздействию нефротоксинов и инфекции. Нефротоксины, такие как контрастные вещества, увеличивают внутривисочечную вазоконстрикцию, уменьшают медулярное кровоснабжение и повышают осмотическое давление в мозговом веществе, что приводит к увеличению потребности в кислороде при и без того низком напряжении кислорода в тканях. Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) является осложнением после введения внутрисосудистого йодированного контрастного вещества. В большинстве исследований определение КИН представляет собой абсолютное ($\geq 0,5$ мг/дл) или относительное ($\geq 25\%$) повышение креатинина в течение 48–72 ч после введения йодированного контрастного вещества, когда такое повышение не может быть объяснено иначе [29]. Компьютерная томография с контрастом является стандартной и наиболее распространенной процедурой визуализации в онкологии для мониторинга и оценки терапевтического ответа. Таким образом, риск КИН у пациентов со злокачественными новообразованиями может быть увеличен.

Данные о влиянии анестетиков на функцию почек противоречивые. Некоторые исследования показали, что препараты для анестезии, а также хирургический стресс могут влиять на функцию почек, при этом косвенные эффекты больше выражены, чем прямые. Большинство анестетиков вызывают периферическую вазодилатацию и угнетение функции миокарда, что также ухудшает почечную перфузию. Эффектами операционной травмы являются выброс катаболических гормонов, цитокинов, увеличение секреции антидиуретического гормона, что приводит к задержке воды. Повышение уровня альдостерона за счет активации ренин-ангиотен-

зиновой системы, связанное с повышением уровня глюкокортикоидов, вызывает задержку натрия и воды и потерю калия. Активность ренина в плазме также повышается в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Напротив, в других работах показано, что ряд анестетиков вызывают противовоспалительные, антинекротические и антиапоптотические эффекты, которые защищают от ОПП [27,30].

Тем не менее, в большинстве случаев изменения гемодинамики или воздействия токсинов оказываются недостаточными для развития ОПП. В настоящее время патогенезу негемодинамических факторов в развитии ОПП, таких как активизация воспалительных каскадов и проапоптотических путей, окислительного стресса и миграции лейкоцитов уделяется все больше внимания. Во время операций на органах брюшной полости провоспалительный ответ активируется высвобождением эндотоксинов из-за ишемии кишечника, нарушения висцеральной перфузии и портальной эндотоксемии. Кроме того, в постишемическом периоде происходит дальнейшее повреждение канальцев, вызванное активными формами кислорода и воспалением тканей. Иммунная активация после ОПП, по-видимому, негативно влияет на другие органы [31]. Интраоперационное переливание крови также может способствовать повреждению органов, активируя провоспалительные реакции, усугубляя окислительный стресс в тканях и активируя лейкоциты и каскад коагуляции, все это ухудшает доставку кислорода [32].

Почка, которая имеет самую высокую скорость перфузии тканей по отношению к массе органа, обычно получает 15–20% общего сердечного выброса. Высокая скорость перфузии делает почку уязвимой для гемодинамического повреждения. Кроме того, нарушение клубочковой гемодинамики, вызванное применением нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков и блокаторов РААС, может усугубить повреждение почек.

Метаболический ацидоз индуцирует выработку аммиака в мозговом слое, что в свою очередь активирует альтернативный путь комплемента и усиливает воспаление канальцев и активацию интратрениальной системы ренин-ангиотензин-альдостерон в модели ОПП на животных. Бикарбонат натрия увеличивает почечную доставку кислорода в мозговом слое и уменьшает опосредованное железом образование свободных радикалов. Основываясь на этих результатах, некоторые исследователи пытались предотвратить ОПП с помощью инфузии бикарбоната натрия, од-

нако результаты этих испытаний были противоречивы [33,34].

Тип операции оказывает существенное влияние на риск возникновения послеоперационного ОПП. Риск послеоперационного ОПП повышен в неотложной хирургии по сравнению с плановыми операциями. Известно, что по сравнению с другими хирургическими процедурами интраперитонеальная хирургия повышает риск развития ОПП после операции [21,35]. Создание пневмоперитонеума при лапароскопических операциях способствует повышению внутрибрюшного давления и связанных с ним гормональных изменений, которые приводят к снижению почечного кровотока и могут быть связаны с ОПП. Повышенное внутрибрюшное давление приводит к компрессии почечных сосудов, активируя симпатическую систему, что приводит к снижению почечной перфузии и может вызвать ишемическое повреждение почек. Во время лапароскопии из-за повышенного давления в брюшной полости в результате внутрибрюшной газовой инсуффляции отмечено уменьшение диуреза, хотя снижение объема мочи не повышает риск развития послеоперационного ОПП [36]. Teixeira et al. не показали различий в ОПП между пациентами, подвергающимися лапароскопии, по сравнению с лапаротомией [37].

Лекарства, блокирующие РААС, и нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск послеоперационного ОПП, блокируя компенсаторные механизмы, которые поддерживают СКФ в условиях нарушенной гемодинамики [38]. Пациенты с длительной терапией ИАПФ имеют более высокий риск развития послеоперационной почечной дисфункции в результате потери способности ренин-ангиотензиновой системы компенсировать снижение почечной перфузии [27]. Аминогликозиды вызывают повреждение почек, вызывая митохондриальную дисфункцию. Было обнаружено, что комбинация двух или более нефротоксичных препаратов, состоящих из диуретиков с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина и нестероидными противовоспалительными препаратами, значительно повышает риск развития ОПП [38].

Хирургический стресс вызывает биохимические и физиологические нарушения, включающие дисрегуляцию ОЦК, нейроэндокринную симпатическую активацию, синтез и секрецию белков острой фазы и модуляцию иммунного ответа. Целью реакции на стресс являются сохранение гомеостаза, адаптация

сердечно-сосудистой системы, поддержание ОЦК и перфузии ключевых систем органов. Другими последствиями реакции на стресс являются мобилизация субстратов для производства энергии и смещение метаболических путей от анаболизма в сторону ограничения повреждения тканей и последующего восстановления. Почка играет центральную роль в реакции на стресс, поскольку она участвует в поддержании водно-электролитного баланса и, следовательно, регуляции объемов внутриклеточных и внеклеточных компартментов, включая внутрисосудистый [39].

Выработка глюкокортикоидов увеличивается сразу после хирургического вмешательства, концентрация кортизола в крови может в четыре-пять раз превышать нормальное исходное значение в течение нескольких часов после начала хирургического лечения. Величина и продолжительность увеличения концентрации кортизола коррелируют с объемом операции. Основная роль глюкокортикоидов заключается в регуляции метаболизма углеводов и мобилизации запасов энергии. Однако кортизол также обладает умеренным минералокортикоидным действием, приводящим к задержке натрия и гипокалиемии, если высокие концентрации в плазме поддерживаются в течение продолжительного времени [40].

Стрессиндуцированная секреция кортикотропин-рилизинг-гормона и аденокортикотропного гормона (АКТГ) также стимулирует выработку альдостерона, который обладает более сильным минералокортикоидным действием, чем кортизол. Устойчивая стимуляция коры надпочечников АКТГ по-разному влияет на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Через несколько часов выработка альдостерона начинает уменьшаться, и через 24 часа уровень альдостерона нормализуется или снижается [39].

Активация симпатической нервной системы приводит к увеличению секреции катехоламинов из мозгового слоя надпочечников в периферические ткани. В ответ на хирургический стресс реакция адреналина аналогична стимуляции гипоталамо-гипофизарной оси. Краткосрочные эффекты катехоламинов развиваются в течение нескольких минут и отражают быстрые изменения функционального состояния белков-мишеней, вызванные прежде всего реакциями фосфорилирования. Долгосрочные эффекты (несколько дней) являются результатом изменений экспрессии генов. В почках симпатическая активация стимулирует реабсорбцию натрия, высвобождение ренина и перераспре-

деление внутрисосудистого кровотока к юкстамедуллярным нефронам. Высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток приводит к превращению ангиотензина I в ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона из коры надпочечников. В отличие от высвобождения альдостерона в результате кратковременной стимуляции АКТГ, реакция альдостерона на ангиотензин II поддерживается и продолжается до тех пор, пока уровень ангиотензина II сохраняется на высоком уровне. РААС играет важную роль в регуляции экскреции натрия во время острого и хронического стрессов следующими путями: 1) увеличение локальной продукции ангиотензина II, которая увеличивает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах путем эфферентной артериоларной вазоконстрикции, 2) повышение уровня ангиотензина II в плазме независимо вызывающее реабсорбцию натрия в почечных канальцах, 3) стимуляция секреции альдостерона. Ангиотензин II восстанавливает объем внеклеточной жидкости не только путем стимуляции альдостерона, но и путем вазоконстрикции, модулируя системное артериальное и почечное перфузионное давление. Ангиотензин II оказывает ингибирующее действие на высвобождение ренина и увеличивает секрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников [41].

Хирургический стресс увеличивает высвобождение аргинин-вазопрессина (АВП) путем стимуляции ноцицептивного пути при гипоксии, тошноте и рвоте. Повышенное высвобождение АВП из задней доли гипофиза может действовать синергетически с кортикотропин-рилизинг-гормоном и стимулировать выработку АКТГ и β -эндорфина [42].

Морфологическим проявлением травмы почки являются повреждение канальцевых клеток и активация эндотелия сосудов. Повреждение канальцев характеризуется потерей микроворсинок апикальной мембраны клеток, нарушением целостности базальных мембран, повреждением межклеточных соединений, вызывающем потерю функции канальцев. Поврежденные канальцевые клетки продуцируют молекулы адгезии и хемокины, вызывая персистирующее локальное воспаление. Стартовым механизмом повреждения почечного эндотелия является ишемия-реперфузия. Повреждение эндотелия приводит к потере почечной ауторегуляции, увеличению чувствительности к вазоконстрикторам и снижению реакции на оксид азота с нарушением почечной перфузии и повреждением канальцев. Кортико-медуллярный переход и

мозговые нефроны являются наиболее восприимчивыми к повреждающим факторам. Конечными последствиями являются изменение барьерной функции, повышение проницаемости сосудов, увеличение отека и дальнейшее снижение кровотока [43].

Эпителиальные клетки почечных канальцев играют двойную роль как триггеры и мишени воспалительных реакций. Местная воспалительная активация канальцевых клеток усиливает системную воспалительную реакцию, вызванную хирургическим стрессом. Активация воспалительного каскада способствует повреждению канальцев, которое распространяется на эндотелий. Воспалительная реакция также способствует ишемическому – реперфузионному повреждению [44].

Снижение сердечного выброса, низкая почечная перфузия и экзогенные катехоламины усиливают ишемическое-реперфузионное повреждение, что способствует истощению клеточных фосфатов, накоплению кальция, образованию свободных кислородных радикалов, активации лейкоцитов и ядерного фактора- κB (NF- κB). В свою очередь NF- κB опосредует дальнейшее локальное высвобождение почечных цитокинов с расширением воспалительного каскада. Конечным результатом является тубулярный и эндотелиальный некроз и апоптоз [45].

Возникновение послеоперационных осложнений, включая ОПП, определяется физиологической способностью противостоять стрессу, связанному с хирургическим вмешательством, и модулируется типом и объемом операции и анестезии. Оценка хирургического риска требует синтеза большого количества клинической информации для определения как подверженности острому стрессу, так и степени его влияния на физиологический гомеостаз.

Выраженность воздействия многих факторов риска ОПП у хирургических пациентов можно уменьшить. Предоперационная оценка функции почек, сочетающая в себе измерение скорости клубочковой фильтрации с использованием креатинина сыворотки и уровня альбуминурии, является одним из наиболее ценных, но часто недостаточно используемых клинических ресурсов. Связь между тяжестью ХБП и послеоперационной летальностью, сопоставимая с таковой при диабете, инсульте и ишемической болезни сердца, была обнаружена в обзоре 31 исследования пациентов, перенесших плановую операцию. Предоперационная протеинурия без ХБП была связана с риском развития ОПП

и была независимым предиктором смертности от всех причин после операции [46].

Многие потенциально модифицируемые факторы риска для ОПП при операциях включают гемодилюцию, уровень гемоглобина, переливание крови, любую гипотензию, неадекватную доставку кислорода, использование диуретиков, вазопрессоров и инотропов [47].

Предоперационное посещение является идеальным временем для оценки риска возникновения у пациента послеоперационной почечной дисфункции. Тем не менее базовая биохимическая панель имеет отклонения от нормы только у 8,2% пациентов и влияет на лечение только у 2,6%, что требует от клинициста целевого тестирования пациентов с высоким риском [48].

Ранняя диагностика – это первый шаг в профилактике ОПП, позволяющий вовремя принять меры для минимизации негативных последствий для функции почки.

В настоящее время наиболее распространенными методами оценки функции почек являются клиренс креатинина и формулы, основанные на измерении концентрации креатинина крови, такие как формула Кокрофта–Голта, MDRD и CKD-EPI [80]. К сожалению, креатинин не является надежным маркером при острых изменениях функции почек. Использование креатинина для оценки истинной функции почек имеет несколько ограничений. Во-первых, должно произойти значительное снижение СКФ, прежде чем это отразится на концентрации креатинина (до 50% функции почек может быть утрачено до повышения креатинина крови). Во-вторых, креатинин не отражает функцию почек во время острых изменений, задержка может достигать 48–72 часов. Следовательно, креатинин не является надежным маркером для диагностики ОПП в основном потому, что не может помочь диагностировать раннее ОПП и дифференцировать различные причины ОПП. Что касается уравнений, оценивающих СКФ, как формула MDRD, так и Кокрофта–Голта дают сопоставимые данные, согласующиеся со значениями, полученными при измерении клиренса инулина. Формула Кокрофта–Голта давала более высокие значения в более молодом возрасте и более низкие значения в возрасте старше 70 лет, чем полученные с помощью уравнения MDRD [125]. Формула CKD-EPI была разработана, чтобы обеспечить более точную оценку СКФ среди людей с нормальной или незначительно сниженной СКФ (> 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$). В настоящее время формула CKD-EPI рекомендуется для оценки функции почек, скрининга и

диагностики ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO [49].

Диурез является чувствительным и ранним маркером ОПП, независимым от сывороточного креатинина, поэтому он включен в качестве критерия для диагностики ОПП. Однако сообщается о физиологическом снижении диуреза в результате гиповолемии, анестезии и высвобождения альдостерона и вазопрессина в ответ на стресс, что делает диурез ненадежным критерием послеоперационного ОПП или требует снижения порога для диагностики ОПП по уровню диуреза [50].

Новым подходом к оценке повреждения почек является анализ сывороточных и/или мочевых биомаркеров. Раннее выявление повреждения почек с использованием сывороточного креатинина проблематично, поскольку креатинин является мерой почечной функции, а не травмы. Идеальный биомаркер покажет ранние признаки клеточного стресса еще до того, как произойдет стойкое повреждение. Многие биомаркеры не могут быть использованы из-за недостаточной чувствительности в диагностике раннего клеточного стресса, недостаточной специфичности к повреждению почек, невозможности дифференцировать ОПП от ХБП, а также потому, что они повышаются в результате основного заболевания, вызвавшего ОПП. Заболевание и/или хирургическая процедура часто приводят к клеточному стрессу и травмам в нескольких органах, осложненным гемодинамической нестабильностью, введением жидкости и вазопрессоров, переливанием крови и воздействием нефротоксичных лекарств.

Многие исследования сосредоточены на биомаркерах сыворотки и мочи, которые могли бы прогнозировать ОПП до возникновения функционального повреждения. Наиболее перспективным маркером является липокалин, связанный с желатинозой нейтрофилов в плазме и моче (NGAL) [51,52]. Плазменный NGAL рассматривался как ранний маркер ОПП у пациентов с ХБП, перенесших операцию на сердце. Показано, что при использовании NGAL вместо креатинина послеоперационный ОПП можно диагностировать в среднем на 20 часов раньше. Кроме того, NGAL помог выявить почечное восстановление раньше, чем креатинин [53].

Более специфичным для почек функциональным биомаркером является цистатин С, являющийся ингибитором протеазы, продуцируемым всеми ядродержащими клетками организма. Он высвобождается с постоянной скоростью, фильтруется клубочками и затем

полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Цистатин С обычно не обнаруживается в моче и, следовательно, его наличие может отражать раннее повреждение почек. Из-за постоянной скорости выработки концентрация цистатина С в плазме может быть лучшим маркером, чем креатинин, и недавно он был предложен в качестве замены креатинина при оценке СКФ, а не в качестве биомаркера ОПП. Роль цистатина С в стратификации риска послеоперационной ОПП среди хирургических пациентов еще предстоит определить [54].

Были разработаны три инструментальных метода для оценки ОПП, включая почечный резистивный индекс (RRI), измеренный с помощью ультразвукового доплера, контрастное ультразвуковое исследование (CEUS) и MPT с определением уровня оксигенации крови (BOLD).

Почечный резистивный индекс, определяемый с помощью ультразвуковой доплерографии, является мерой пульсирующего кровотока, который отражает сопротивление потоку в микроциркуляторном русле. Он количественно определяет изменения почечного сосудистого сопротивления, повышение RRI связано с повышенным риском развития ОПП [55].

У пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, которые считались подверженными риску ОПП, почечная перфузия, измеренная с помощью CEUS, значительно снизилась в течение 24 часов после операции [56].

MPT-BOLD использует дезоксигемоглобин в качестве нетоксичного и эндогенного контрастного вещества для изучения внутрипочечной оксигенации. Техника MPT-BOLD использовалась для демонстрации изменений в почечном кровотоке, связанных с использованием нефротоксинов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, внутривенные контрастные вещества и ингибиторы кальциневрина. Метод также использовался для изучения изменений почечного кровотока, связанных с ХБП и гипертонией. Другой метод MPT, известный как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), обнаруживает движение молекул воды в ткани и используется для оценки почечного фиброза как при ОПП, так и при ХБП [57,58]. Как и в случае с RRI, показания и полезность MPT-BOLD и DWI для прогнозирования ОПП у хирургических пациентов еще не изучены.

Основные усилия должны быть сосредоточены на профилактике ОПП, уменьшении прогрессирования уже развившегося ОПП, снижении негативных воздействий на другие

органы и облегчении восстановления почек у пациентов с установленным ОПП.

Специальной фармакологической терапии для улучшения функции почек или предотвращения возникновения ОПП не существует.

Мероприятия по предотвращению или ослаблению влияния ХБП и ОПП на результаты хирургического вмешательства наиболее интенсивно изучались у пациентов с кардиохирургическими операциями.

Ретроспективное исследование 3585 пациентов перенесших кардиохирургические операции на фоне ХБП показало, что дооперационное применение аспирина значительно снижало частоту послеоперационного ОПП и 30-дневную смертность по сравнению с пациентами, не принимавшими аспирин. Применение аспирина снизило 30-дневную смертность на стадиях 1, 2 и 3 ХБП на 23,3%, 58% и 70% соответственно.

В ретроспективном исследовании 98939 пациентов, перенесших серьезную хирургическую операцию, дооперационное использование статинов было связано с 20–26% снижением частоты ОПП [59]. Напротив, мета-анализ 8 исследований выявил повышенную частоту ОПП у пациентов, у которых статины использовались в терапии периоперационно. Было также установлено, что эритропоэтин неэффективен в профилактике периоперационного ОПП у пациентов с кардиохирургическими операциями [60].

Доказательства относительно других методов лечения также варьировались.

N-ацетилцистеин в высоких дозах снижал частоту возникновения ОПП у пациентов с ХБП 3- и 4-й стадий, перенесших АКШ. Другой мета-анализ 10 исследований, проведенных на пациентах после операций на сердце, не выявил каких-либо преимуществ N-ацетилцистеина в снижении ОПП [61].

Предсердный натрийуретический пептид человека, назначаемый пациентам с ХБП в предоперационном периоде, снижает уровень креатинина, а также количество сердечных осложнений после АКШ, однако это не снизило уровень смертности [62].

Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, назначаемые до операции пациентам с

сердечной недостаточностью, были связаны со снижением частоты возникновения ОПП в 1 исследовании [63].

Левосимендан является инотропным вазодилататором, который улучшает сердечный выброс и почечную перфузию у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и, как предполагается, снижает риск возникновения ОПП после операции на сердце. Показано, что этот препарат снижает ОПП и смертность, однако анализ был ограничен небольшим размером выборки и различными определениями ОПП. Недавний мета-анализ показал, что левосимендан был связан с более низкой частотой ОПП, но также был связан с повышенной частотой фибрилляции предсердий и отсутствием снижения 30-дневной смертности [64].

Дистанционное ишемическое прекондиционирование – это процедура, при которой почки подвергаются кратким эпизодам ишемии перед операцией, подготавливая их к длительной ишемии и реперфузии. В рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 240 пациентов с высоким риском ОПП, которые получали дистанционное ишемическое прекондиционирование, частота ОПП составила 37,5% по сравнению с 52,5% в группе контроля ($P=0,02$); однако уровень смертности не изменился [65].

Почечная перфузия тесно связана с развитием ОПП, что является свидетельством того, как гиповолемия и чрезмерная нагрузка жидкостью могут повысить риск развития ОПП у пациентов, перенесших не кардиохирургические операции [66].

Каждому хирургическому пациенту должна проводиться предоперационная оценка состояния почек с акцентом на функциональный почечный резерв и подверженность ХБП. В послеоперационном периоде воздействие любого интраоперационного фактора риска и степень любого повреждения почек необходимо оценивать с использованием комбинации клинических параметров, новых биомаркеров и новых методов визуализации. По результатам обследования должно быть начато незамедлительное лечение и приняты меры по предотвращению дальнейшего повреждения и меры, способствующие восстановлению почек.

Сведения об авторах статьи:

Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. Тел.: 8(499)248-05-53. E-mail: rektorat@sechenov.ru.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdl@mail.ru.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkar967@yandex.ru.

Казахинуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alberturo@mail.ru.

Кабилов Ильдар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Агавердиев Мурад Арифович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: isimbasiy@bk.ru.

Абдрахимов Руслан Вахитович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanuro@gmail.com.

Мусин Денис Расимович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: denmus@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Case J Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit/ Case J, Khan S, Khalid R, Khan A.// Crit Care Res Pract. – 2013. – 2013:479730.
- Grams ME Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veteran's health administration data / Grams ME, Sang Y, Coresh J [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2016. – V.67(6). – P:872-880.
- Neves JB Acute kidney injury: epidemiology, diagnosis, prognosis, and future directions/ Neves JB, Jorge S, Lopes JA.// EMJ Nephrol. – 2015. – V.3(1). – P:90-96.
- Hobson C Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury/ Hobson C, Ozrazgat-Baslant T, Kuxhausen A [et al.]//Ann Surg. – 2015. – V.261. – P:1207-1214.
- Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.] //Am J Surg. – 2014. – V.207. – P:53-59.
- Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.]//Am J Surg. – 2014. – V. 207(1). – P:53-59.
- Kambakamba P Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection/ Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuor C [et al.]//Br J Surg. – 2015. – V.102. – P:805-812.
- O'Connor M Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery/ O'Connor M, Kirwan C, Pearse R, Prowle JR.//Intensive Care Med. – 2016. – V.42(4). – P:521-530.
- Klionsky DJ Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) Autophagy/ Klionsky DJ [et al.]//2016. – V.12. – P:1-222.
- Bihorac A National Surgical Quality Improvement Program Underestimates the Risk Associated with Mild and Moderate Postoperative Acute Kidney Injury/ Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat Baslant T [et al.] //Critical Care Medicine. – 2013. – V.41(11). – P:2570-2583.
- Huber M Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery/ Huber M [et al.] //JAMA surgery. – 2016. – V.151(5). – P:441-450.
- Lai CF Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors/ Lai CF, Wu VC, Huang TM [et al.] // Crit Care. – 2012. – V.16. – P:123.
- Li X Organ crosstalk: the role of the kidney/ Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H.//Curr Opin Crit Care. – 2009. – V.15. – P:481-487.
- Cho E The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study/ Cho E [et al.]//BMC Nephrol. – 2014. – V.15. – P:169.
- Xu JR Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery/ Xu JR, Zhu JM, Jiang J [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – V. 94(45). – P:e2025.
- Ferenbach DA Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD/ Ferenbach DA, Bonventre JV.//Nat Rev Nephrol. – 2015. – V.11(5). – P:264-276. doi: 10.1038/nrneph.2015.3.
- Prowle JR Preoperative renal dysfunction and mortality after non-cardiac surgery/ Prowle JR [et al.]//Br J Surg. – 2016. – V. 103(10). – P:1316-1325.
- Mases A Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery/ Mases A [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – V. 113(4). – P:644-651.
- Khawaja A KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury/ Khawaja A. // Nephron Clinical Practic. – 2012. – V.120(4). – P:179-184.
- Vaught A, Ozrazgat-Baslant T, Javed A, [et al.]. Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study/ Vaught A, Ozrazgat-Baslant T, Javed A [et al.]//BJOG. – 2015. – V.122. – P:1340-1348.
- Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures/ Kim M, Brady JE, Li G.//Anesth Analg. – 2014. – V.119. – P:1121-1132.
- Fuiano G Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects/ Fuiano G [et al.]// Kidney Int. – 2001. – V.59. – P:1052-1058.
- Kumar AB Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis/ Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – V.28. – P:551-556.
- Shashaty MG Computed tomography-defined abdominal adiposity is associated with acute kidney injury in critically ill trauma patients/ Shashaty MG [et al.]// Crit Care Med. – 2014. – V.42. – P:1619-1628.
- Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery/ Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA [et al.]// Anesthesiology. – 2015. – V.123. – P:515-523.
- Gu W-J Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies/ Gu W-J, Hou B-L, Kwong JS [et al.]// Int J Cardiol. – 2018. – V. 258. – P:68-73.
- Sear J. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear J// Br J Anaesth. – 2005. – V.95(1). – P:20-32.
- Calvert S Perioperative acute kidney injury/ Calvert S, Shaw A. //Perioper Med. – 2012. – V.4(1). – P:6.
- Mehran R Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk/ Mehran R, Nikolsky E. //Kidney Int Suppl. – 2006. – P:S11-5.
- Fukazawa K Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window/ Fukazawa K, Lee HT.// J Am Soc Nephrol. – 2014. – V. 25. – P: 884-892.
- Grams ME The distant organ effects of acute kidney injury/ Grams ME, Rabb H.//Kidney Int. – 2012. – V.81. – P:942-948.
- Karkouti K. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors/ Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau TM [et al.]//Circulation. – 2009. – V119(4). – P:495-502.
- Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear JW.//Br J Anaesth. – 2005. – V.95. – P:20-32.
- Bailey M Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis/Bailey M. [et al.]//Anesthesiology. – 2015. – V.122. – P:294-306.
- Demarchi AC Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery Demarchi AC [et al.]//Ren Fail. – 2014. – V.36. – P:557-561.
- Sugrue M. Abdominal compartment syndrome and the open abdomen: any unresolved issues?/ Sugrue M.//Curr Opin Crit Care. – 2017. – V. 23. – P:73-78.

37. Teixeira C. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis //Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N [et al.]/Crit Care Res Pract. – 2014. – P:132175.
38. Lapi F Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study/Lapi F [et al.] //BMJ. – 2013. – V. 346. – P:e8525.
39. Giannoudis PV Surgical stress response/ Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. // Injury. – 2006. – V.37(Suppl 5). – P: 3-9.
40. Burton D Endocrine and metabolic response to surgery /Burton D, Nicholson G, Hall G. //Continent Educ Anaesth Crit Care Pain. – 2004. – V. 4. – P: 144-147.
41. Holt NF Vasopressin: a review of therapeutic applications/ Holt NF, Haspel KL. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V. 24. – P: 330-347.
42. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies/Garwood S.// J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V. 24. – P:990-1001.
43. Stafford-Smith M Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery/ Stafford-Smith M //Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – V.15. – P:257-277.
44. Hudson C Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery/ Hudson C//Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2008. – V.12. –P:320-330.
45. Rosner MH Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies/ Rosner MH, Portilla D, Okusa MD.// J Intensive Care Med. – 2008. –V.23. – P:3-18.
46. Wu VC Preoperative proteinuria is associated with long-term progression to chronic dialysis and mortality after coronary artery bypass grafting surgery/ Wu VC, Huang TM, Wu PC [et al.]/PLoS One. – 2012. – V.7(1). – P:e27687.
47. Haase M. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury/ Haase M, Bellomo R, Story D [et al.]/Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Jan;27(1). – P:153-160.
48. Smetana GW The case against routine preoperative laboratory testing/ Smetana GW, Macpherson DS. // Med Clin North Am. – 2003. – V. 87(1). – P:7-40.
49. Levey AS The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report/Levey AS [et al.]/Kidney Int. – 2011. – V.80. – P:17-28.
50. Goren O Perioperative acute kidney injury/ Goren O, Matot I. // Br J Anaesth. – 2015. – V.115(Suppl 2). – P:1113-1114.
51. Koyner JL Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness/ Koyner JL, Parikh CR.// Clin J Am Soc Nephrol. 2013. – V.8(6). – P:1034-1042.
52. Павлов, В.Н. Маркеры повреждения почек и нефропротективная терапия при радикальной цистэктомии/ В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко // Урология. – 2015. – №5. – С.27-30.
53. Perrotti A Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure/ Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A [et al.] //Ann Thorac Surg. – 2015. – V. 99(3). – P:864-869.
54. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, [et al.] Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery/ Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG [et al.] //JAMA pediatrics. – 2015. – V.169(6). – P:583-591.
55. Ninet S Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: / Ninet S [et al.] //A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care. – 2015. – V.30 (3). – P:629-635.
56. Schneider AG Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study/ Schneider AG [et al.] //Critical Care. – 2013. – V.17(4). – P:1113.
57. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution/ Bihorac A. // Nephron. – 2015. – V.131 (2). – P:118-122.
58. Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, [et al.] Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients/ Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ [et al.]//Journal of Hypertension. – 2015. – V.33(3). – P:597-603.
59. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, [et al.] Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury/ Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT [et al.]//American Journal of Medicine. – 2012. – Dec. – V.125(12). –P:1195.
60. He SJ Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ He SJ// Ther Clin Risk Manag. – 2018. – V.14. – P:475-482.
61. Mei M Efficacy of N-acetylcysteine in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis study/ Mei M// J Invest Surg. – 2018. – V. 31(1). – P:14-23.
62. Sezai A Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP infusion therapy during cardiac surgery) trial for CKD/ Sezai A, Hata M, Niino T [et al.]//J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 58(9). – P:897-903.
63. Xu N Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension/ Xu N, Long Q, He T. [et al.]// Clin Nephrol. – 2018. – V. 89(6). – P:403-414.
64. Zhou C Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B// Am J Kidney Dis. – 2016. – V. 67(3). – P:408-416.
65. Zarbock A Renal RIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial/ Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H [et al.] // JAMA. – 2015. – V. 313(21). – P:2133-2141.
66. Futier E Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial / Futier E, Constantin JM, Petit A.[et al.]//Arch Surg. – 2010. – V.145(12). – P:1193-1200.

REFERENCES

1. Case J Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit/ Case J, Khan S, Khalid R, Khan A.// Crit Care Res Pract. – 2013. – 2013:479730.
2. Grams ME Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veteran's health administration data / Grams ME, Sang Y, Coresh J [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2016. – V.67(6). – P:872-880.
3. Neves JB Acute kidney injury: epidemiology, diagnosis, prognosis, and future directions/ Neves JB, Jorge S, Lopes JA.// EMJ Nephrol. – 2015. – V.3(1). – P:90-96.
4. Hobson C Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury/ Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A [et al.]/Ann Surg. 2015. – V.261. – P:1207-1214.
5. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.] //Am J Surg. – 2014. – V.207. – P:53-59.
6. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.]//Am J Surg. – 2014. – V. 207(1). – P:53-59.
7. Kambakamba P Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection/ Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuor C [et al.]//Br J Surg. – 2015. – V.102. – P:805-812.
8. O'Connor M Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery/ O'Connor M, Kirwan C, Pearse R, Prowle JR.//Intensive Care Med. – 2016. – V.42(4). – P:521-530.

9. Klionsky DJ Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) Autophagy/ Klionsky DJ [et al.]//2016. – V.12. – P:1-222.
10. Bihorac A National Surgical Quality Improvement Program Underestimates the Risk Associated with Mild and Moderate Postoperative Acute Kidney Injury/ Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat Baslanti T [et al.] //Critical Care Medicine. – 2013. – V.41(11). – P:2570-2583.
11. Huber M Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery/ Huber M [et al.] //JAMA surgery. – 2016. – V.151(5). – P:441-450.
12. Lai CF Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors/ Lai CF, Wu VC, Huang TM [et al.] // Crit Care. – 2012. – V.16. – P:123.
13. Li X Organ crosstalk: the role of the kidney/ Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H.//Curr Opin Crit Care. – 2009. – V.15. – P:481-487.
14. Cho E The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study/ Cho E [et al.]//BMC Nephrol. – 2014. – V.15. – P:169.
15. Xu JR Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery/ Xu JR, Zhu JM, Jiang J [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – V. 94(45). – P:e2025.
16. Ferenbach DA Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD/ Ferenbach DA, Bonventre JV.//Nat Rev Nephrol. – 2015. – V.11(5). – P:264-276. doi: 10.1038/nrneph.2015.3.
17. Prowle JR Preoperative renal dysfunction and mortality after non-cardiac surgery/ Prowle JR [et al.]//Br J Surg. – 2016. – V. 103(10). – P:1316-1325.
18. Mases A Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery/ Mases A [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – V. 113(4). – P:644-651.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury/ Khwaja A. // Nephron Clinical Practic. – 2012. – V.120(4). – P:179-184.
20. Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A, [et al.] Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study/ Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A [et al.]//BJOG. – 2015. – V.122. – P:1340-1348.
21. Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures/ Kim M, Brady JE, Li G.//Anesth Analg. – 2014. – V.119. – P:1121-1132.
22. Fuiano G Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects/ Fuiano G [et al.]// Kidney Int. – 2001. – V.59. – P:1052-1058.
23. Kumar AB Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis/ Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – V.28. – P:551-556.
24. Shashaty MG Computed tomography-defined abdominal adiposity is associated with acute kidney injury in critically ill trauma patients/ Shashaty MG [et al.]// Crit Care Med. – 2014. – V.42. – P:1619-1628.
25. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery/ Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA [et al.]// Anesthesiology. – 2015. – V.123. – P:515-523.
26. Gu W-J Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies/ Gu W-J, Hou B-L, Kwong JS [et al.]// Int J Cardiol. – 2018. – V. 258. – P:68-73.
27. Sear J. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear JW.// Br J Anaesth. – 2005. – V.95(1). – P:20-32.
28. Calvert S Perioperative acute kidney injury/ Calvert S, Shaw A. //Perioper Med. – 2012. – V.4(1). – P:6.
29. Mehran R Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk/ Mehran R, Nikolsky E. //Kidney Int Suppl. – 2006. – P:S11-5.
30. Fukazawa K Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window/ Fukazawa K, Lee HT.// J Am Soc Nephrol. – 2014. – V. 25. – P: 884-892.
31. Grams ME The distant organ effects of acute kidney injury/ Grams ME, Rabb H.//Kidney Int. – 2012. – V.81. – P:942-948.
32. Karkouti K. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors/ Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau TM [et al.]//Circulation. – 2009. – V119(4). – P:495-502.
33. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear JW.//Br J Anaesth. – 2005. – V.95. – P:20-32.
34. Bailey M Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis/Bailey M. [et al.]//Anesthesiology. – 2015. – V.122. – P:294-306.
35. Demarchi AC Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery Demarchi AC [et al.]//Ren Fail. – 2014. – V.36. – P:557-561.
36. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome and the open abdomen: any unresolved issues?/ Sugrue M.//Curr Opin Crit Care. – 2017. – V.23. – P:73-78.
37. Teixeira C. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis //Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N [et al.]//Crit Care Res Pract. – 2014. – P:132-175.
38. Lapi F Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study/Lapi F [et al.] //BMJ. – 2013. – V.346. – P:e8525.
39. Giannoudis PV Surgical stress response/ Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. // Injury. – 2006. – V.37(Suppl 5). – P:3-9.
40. Burton D Endocrine and metabolic response to surgery /Burton D, Nicholson G, Hall G. //Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. – 2004. – V.4. – P:144-147.
41. Holt NF Vasopressin: a review of therapeutic applications/ Holt NF, Haspel KL. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V.24. – P:330-347.
42. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies/Garwood S.// J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V.24. – P:990-1001.
43. Stafford-Smith M Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery/ Stafford-Smith M //Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – V.15. –P:257-277.
44. Hudson C Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery/ Hudson C//Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2008. – V.12. – P:320-330.
45. Rosner MH Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies/ Rosner MH, Portilla D, Okusa MD.// J Intensive Care Med. – 2008. – V.23. – P:3-18.
46. Wu VC Preoperative proteinuria is associated with long-term progression to chronic dialysis and mortality after coronary artery bypass grafting surgery/ Wu VC, Huang TM, Wu PC [et al.]//PLoS One. – 2012. – V.7(1). – P:e27687.
47. Haase M. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury/ Haase M, Bellomo R, Story D [et al.]//Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Jan;27(1). – P:153-160.
48. Smetana GW The case against routine preoperative laboratory testing/ Smetana GW, Macpherson DS. // Med Clin North Am. – 2003. – V. 87(1). – P:7-40.
49. Levey AS The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report/Levey AS [et al.]//Kidney Int. – 2011. – V.80. – P:17-28.
50. Goren O Perioperative acute kidney injury/ Goren O, Matot I. // Br J Anaesth. – 2015. – V.115(Suppl 2). – P:1113-1114.
51. Koyner JL Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness/ Koyner JL, Parikh CR.// Clin J Am Soc Nephrol. 2013. – V.8(6). – P:1034-1042.

52. Pavlov, V.N. Markery povrezhdeniya pochek i nefroprotektivnaya terapiya pri radikal'noj cistektomii/ V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, YA.V. Kondratenko // Urologiya. – 2015. – №5. – S.27-30.(In Russ.).
53. Perrotti A Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure/ Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A [et al.] //Ann Thorac Surg – 2015. – V. 99(3). – P:864869.
54. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, [et al.] Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery/ Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG [et al.] //JAMA pediatrics. – 2015. – V.169(6). – P:583-591.
55. Ninet S Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: / Ninet S [et al.] //A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care. – 2015. – V.30 (3). – P:629-635.
56. Schneider AG Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study/ Schneider AG [et al.] //Critical Care. – 2013. – V.17(4). – P:1113.
57. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution/ Bihorac A. // Nephron. – 2015. – V.131 (2). – P:118-122.
58. Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, [et al.] Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients/ Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ [et al.]//Journal of Hypertension. – 2015 – V.33(3). – P:597-603.
59. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, et al. Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury/ Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT [et al.]//American Journal of Medicine. – 2012. – Dec. – V.125(12). – P:1195.
60. He SJ Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ He SJ// Ther Clin Risk Manag. – 2018. – V.14. – P:475-482.
61. Mei M Efficacy of N-acetylcysteine in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis study/ Mei M// J Invest Surg. – 2018. – V. 31(1). – P:14-23.
62. Sezai A Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP infusion therapy during cardiac surgery) trial for CKD/ Sezai A, Hata M, Niino T [et al.] //J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 58(9). – P:897-903.
63. Xu N Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension/ Xu N, Long Q, He T. [et al.]// Clin Nephrol. – 2018. – V. 89(6). – P:403-414.
64. Zhou C Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B// Am J Kidney Dis. – 2016. – V. 67(3). – P:408-416.
65. Zarbock A Renal RIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial/ Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H [et al.] // JAMA. – 2015. – V. 313(21). – P:2133-2141.
66. Futier E Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial / Futier E, Constantin JM, Petit A.[et al.]//Arch Surg. – 2010. – V.145(12). – P:1193-1200.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2019

Е.Р. Якупова¹, И.Р. Кабиров^{1,2}, Е.С. Капора¹, С.Ю. Максимова^{1,2},
З.Р. Ахмадеев¹, Т.Х. Акчулпанов^{1,2}, И.М. Насибуллин¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) активно применяются в области регенеративной медицины, а также при трансплантации аутологичной жировой ткани. На современном этапе СКЖТ представляют собой особый интерес вследствие обнаружения взаимовлияний между прогрессией опухоли, ее стромальным микроокружением и высокодифференцированными мезенхимальными стволовыми клетками.

Цель исследования – оценить данные литературы о влиянии опухолевого микроокружения на СКЖТ, новые методы терапии рака на основе применения СКЖТ и определить безопасность применения стволовых клеток.

Материал и методы. Проведен анализ научной литературы путем исследования 60 статей за последние 5 лет по изучению мезенхимальных стволовых клеток. Были использованы зарубежные источники MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Результаты и обсуждение: На данный момент клиническими исследованиями не доказана возможность стимулирования опухолевой прогрессии стволовыми клетками жировой ткани. Тем не менее некоторые доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что СКЖТ могут выступать в роли потенциального опухолевого активатора, поддерживать рост опухоли, способствовать инвазии в окружающие ткани за счет активации некоторых внутриклеточных сигналов. Наиболее изученными механизмами реализации проонкогенного потенциала СКЖТ являются взаимодействие их с микроокружением опухоли, ремоделирование внеклеточного матрикса, экзосомальное высвобождение проонкогенных факторов, а также индукция эпителиально-мезенхимального перехода. Однако стоит отметить, что СКЖТ также продемонстрировали способность к быстрому нахождению раковых клеток в организме, что делает их подходящим «носителем» для доставки противоопухолевых препаратов. С помощью нанотехнологий появляются новые методы противоопухолевой терапии, заключающиеся в высвобождении из СКЖТ внутриклеточных противоопухолевых наночастиц, которые могут более эффективно уничтожать опухолевые клетки путем создания локальных высоких концентраций фармакологических препаратов, сводя к минимуму системные побочные эффекты лекарств.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение взаимодействий между СКЖТ и опухолевым микроокружением. Также большое значение имеет исследование возможных терапевтических подходов в противоопухолевом лечении на основе применения СКЖТ.

Ключевые слова: стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ), опухолевое микроокружение, рак, лекарственная терапия на основе СКЖТ, метастазирование.