РАСТВОР 7,2% NaCl / 6% ГЭК 200/0,5 НЕ УХУДШАЕТ ПОЧЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ У КАРДИОХИРУРГИСЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В. В. Ломиворотов, Е. В. Фоминский, С. М. Ефремов, В. А. Непомнящих, В. Н Ломиворотов, А. Н. Шилова, А. М. Чернявский

ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава РФ

Effect of 7.2% NaCl/6% Hydroxyethyl Starch 200/0.5 Solution on Renal Function during Surgery under Extracorporeal Circulation

V. V. Lomivorotov, E. V. Fominsky, S. M. Efremov, V. A. Nepomnyashchikh, V. N. Lomivorotov, A. N. Shilova, A. M. Chernyavsky

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of the Russian Federation

Цель исследования **— оценка безопасности применения раствора 7,2% NaCl / 6% ГЭК 200/0,5 (ГР/ГЭК) в отношении развития острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).** ***Материалы и методы.*** **Одноцентровое, проспективное, рандомизированное, простое слепое клиническое исследование. Пациенты однократно получили либо раствор 7,2% NaCl/6% ГЭК 200/0,5 (группа ГР/ГЭК, *n*=20), либо 0,9% NaCl, (контрольная группа, *n*=20) в дозе 4 мл/кг в течение 30 мин после индукции анестезии. Первичная конечная точка исследования — частота развития ОПП, которую диагностировали согласно рекомендациям международной организации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Вторичные конечные точки — цистатин С сыворотки (sCys C) крови, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин мочи (uNGAL).** ***Результаты.*** **Частота развития ОПП была сопоставима среди пациентов обеих групп. Так в ГР/ГЭК группе ОПП было выявлено у 4 (20%) пациентов, в то время как в контрольной группе ОПП наблюдалось у 6 (30%) больных (*p*=0,72). Пиковая концентрации креатинина в течение первых двух послеоперационных дней была достоверно меньше (*p*=0,02) в группе ГР/ГЭК (101 [94—107] мкмоль/л) по сравнению с таковой в контрольной группе (117 [100—127] мкмоль/л]). Пиковая концентрация sCys C в группе ГР/ГЭК (0,83 [0,73—0,89] мг/л) была существенно ниже по сравнению с контрольной группой (1,02 [0,88—1,15] мг/л; *p*=0,001). Пациенты в группе ГР/ГЭК имели сопоставимые пиковые концентрации uNGAL (33 [15—38] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (30 [21—50] нг/мл).** ***Заключение.*** **Использование ГР/ГЭК не приводит к увеличению частоты развития ОПП, усилению почечного повреждения и более значимому снижению гломерулярной фильтрации у пациентов после АКШ в условиях ИК.** ***Ключевые слова*****: гипертонический раствор, гидроксиэтилированный крахмал, острое почечное повреждение, аортокоронарное шунтирование.**

Objective: **to evaluate the safety of using 7.2% NaCl/6% hydroxyethyl starch 200/0.5 solution to develop acute renal injury (ARI) in patients after aortocoronary bypass surgery (ACBS) under extracorporeal circulation (EC).** ***Subjects and methods.*** **This was a single-center prospective, randomized, single-blind clinical trial. The patients singly received either 7.2% NaCl/6% hydroxyethyl starch 200/0.5 solution (a NC/HES group, *n*=20) or 0.9% NaCl (a control group, *n*=20) in a dose of 4 ml/kg for 30 min after induction of anesthesia. The primary endpoint was the rate of ARI diagnosed according to the recommendations of the International Organization KRIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). The secondary endpoints were serum cystatin C (sCys C), and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL).** ***Results.*** **The rate of ARI was comparable in both patient groups. Thus, ARI was found in 4 (20%) patients in the NC/HES group and in 6 (30%) cases in the control group (*p*=0.72). During the first two postoperative days, the peak concentration of creatinine was significantly lower in the NC/HES group (101 (range 94—107) µl/l) than in the control one (117 (range 100—127) µl/l) (*p*=0.02). That of sCys C was substantially lower in the NC/HES group (0.83 (range 0.73—0.89) mg/l) than in the control one (1.02 (range 0.88—1.15) mg/l) (*p*=0.001). The patients of the NC/HES group had comparable peak of uNGAL concentrations (33 (range 5—38) ng/ml) versus the controls (30 (range 21—50) ng/ml).** ***Conclusion.*** **The use of NC/HES does not cause any increase in the rate of ARI, increased renal injury, or a more significant decrease in glomerular filtration in patients after ACBS under EC.** ***Key words:*** **hypertonic solution, hydroxyethyl starch, acute renal injury, aortocoronary bypass surgery.**

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Фоминский Евгений Васильевич (Fominsky E. V.)
E-mail: evfominskiy@gmail.com.

Введение

Применение гипертонического раствора хлорида натрия (7,2%) в комбинации с гидроксиэтилированным крахмалом (ГЭК) 200/0,5 (ГР/ГЭК) показало высокую клиническую эффективность у кардиохирургических пациентов [1]. Основной целью использования ГР/ГЭК в кардиохирургии является коррекция дефицита внутрисосудистого объема жидкости при инфузии малого объема замещающего раствора, что предупреждает избыточное накоплении тканевой воды. Основными положительными эффектами применения ГР/ГЭК при кардиохирургических вмешательствах являются: уменьшение положительного баланса жидкости, увеличение сердечного выброса, уменьшение содержания внесосудистой воды легких, улучшение легочного газообмена, уменьшение длительности ИВЛ, а также увеличение доставки кислорода тканям [1—4].

Несмотря на вышеупомянутые преимущества ГР/ГЭК, входящие в его состав ГЭК и высокое содержание ионов хлора могут приводить к острому почечному повреждению (ОПП) [5, 6]. Доказано, что молекулы ГЭК способны накапливаться в проксимальных почечных канальцах, вызывая развитие осмотического нефроза [7]. С другой стороны, ионы хлора в высокой концентрации, усиливая чувствительность почечных сосудов к вазоконстрикторным агентам, способны ухудшать кровоснабжение корковой зоны и тем самым снижать гломерулярную фильтрацию [8—10]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества интенсивной терапии, использование ГЭК с молекулярной массой 200 кДа и степенью замещения >0,4 не рекомендовано у пациентов с тяжелым сепсисом и риском развития ОПП [11]. Однако кардиохирургическое вмешательство считается второй наиболее значимой причиной ОПП у пациентов ОРИТ после сепсиса [12]. Развитие ОПП после операций на сердце связано с увеличением уровня летальности и количества осложнений, что приводит к существенному удлинению сроков госпитализации [13—16].

Несмотря на риск развития ОПП, исследования, посвященные изучению почечной функции у кардиохирургических пациентов при введении ГР/ГЭК, отсутствуют. Исходя из этого, целью настоящей работы является оценка безопасности применения ГР/ГЭК в отношении развития ОПП у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина 24 января 2012 г., протокол № 19. Форма информированного согласия была подписана участниками исследования. Представленная работа зарегистрирована на ClinicalTrials.gov (NCT01675453).

В период с февраля по август 2012 г. проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное, простое слепое клиническое исследование 40 пациентов ИБС, которым было выполнено АКШ в условиях ИК. Критериями исключения являлись: возраст >70 лет; ИМТ <18 кг/м^2 и >35 кг/м^2; ФВЛЖ <40%; инфаркт миокарда давностью <6 мес; ОНМК давностью <6 мес; сахарный диабет; скорость клубочковой фильтрации <90 мл/мин; гематокрит <30%; экстренное оперативное вмешательство. В день оперативного вмешательства пациенты были рандомизированы на две группы, при помощи кода генерированного компьютером. Каждый пациент однократно получил либо раствор 7,2% NaCl / 6% ГЭК 200/0,5 (ГиперХАЕС, Fresenius Kabi, Германия; группа ГР/ГЭК, *n*=20), либо 0,9% NaCl, (контрольная группа, *n*=20) в дозе 4 мл/кг в течение 30 мин после индукции анестезии. ГР/ГЭК представляет собой комбинированный раствор, в состав которого входит 1232 ммоль/л Na, 1232 ммоль/л Cl, а также 60 г/л ГЭК 200/0,5. Первичной конечной точкой исследования была частота развития ОПП, которую диагностировали согласно рекомендациям международного консорциума KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): повышение уровня креатинина сыворотки крови ⩾26,5 мкмоль/л, либо по его увеличению в 1,5 раза по сравнению с исходным значением на протяжении 48 часов [17]. Вторичными конечными точками являлись современные биомаркеры, оценивающие различные аспекты почечного повреждения. Цистатин С сыворотки (sCys C) крови использовали для выявления нарушений гломерулярной фильтации, тогда как нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин мочи (uNGAL) — для определения повреждения почечных канальцев [18]. Также изучали содержания ионов хлора в плазме крови, диурез, суточный баланс жидкости и параметры гемодинамики.

Помимо изучаемого раствора, для обеспечения потребности в жидкости в обеих группах использовали раствор 0,9% NaCl на протяжении операции со скоростью 3 мл/кг/ч и в послеоперационном периоде со скоростью 1,5 мл/кг/ч. Показанием для введения коллоидного раствора являлась гиповолемия, которую определяли при помощи следующих критериев: ДЗЛК <12 мм рт. ст., вариабельность пульсового давления >13%, САД <70 мм рт. ст. В качестве коллоидного компонента применяли 4% раствор сукцинилированного желатина (Гелофузин, B Braun, Германия). Эритроцитарную массу использовали при уровне гемоглобина <90 г/л, свежезамороженную плазму — при кровотечении (150 мл/час более 2 часов).

Анестезиологическое обеспечение: севофлюран 0,5—1 МАК, фентанил 2,5—3,5 мкг/кг/ч, пипекурония бромид (0,1 мг/кг во время индукции и далее по требованию), пропофол 2—4 мг/кг/ч (во время ИК). В интра- и послеоперационном периоде использовали идентичный протокол ИВЛ с контролем по объему: дыхательный объем 8 мл/кг, ЧДД 12—14 в 1 мин (для поддержания нормокапнии) и ПДКВ 5 см H_2O (Fabius Tiro и Evita XL, Dräger, Германия). Для волюметрического и статического гемодинамического мониторинга катетеризировали левую бедренную артерию 5F термодилюционным катетером (PV2015L20N PULSOCATH; Pulsion Medical Systems AG, Германия), а также правую внутреннюю яремную вену 7F трехпросветным центральным венозным катетером (Certofix, B Braun) и 8F интродьюсером (Intradyn, B Braun), через последний вводили 7F катетер Сван-Ганса (Corodyn TD, B Braun). Первичный объем ИК включал: 500 мл Гелофузина, 500 мл 0,9% NaCl, 200 мл 10% маннитола, 150 мл 4,2% $NaHCO_3$. Проведение нормотермического ИК осуществлялось в непульсирующем режиме с объемной скоростью перфузии 2,4—2,5 л/мин/м^2 и уровнем САД 50—70 мм рт. ст. В начале ИК всем пациентам вводили фуросемид в дозе 0,2 мг/кг. С целью защиты миокарда антеградно применяли дробную фармакохолодовую (4°С) кристаллоидную кардиоплегию. Во время ИК у всех пациентов использовали стандартный протокол ультрафильтрации. Глюкокортикостероидные гормоны, апротинин в данной работе не применяли. Антифибринолитическим препаратом был раствор аминокапроновой кислоты (20 г). Для профилактики раневой хирургической инфекции использовали цефуроксим.

В ОРИТ при достижении стабильной гемодинамики, вентиляции, оксигенации, нормотермии и отсутствии кровотечения пациенты были переведены на самостоятельное дыхание с подачей увлажненного кислорода. При значениях СИ <2,2 л/мин/м^2, ДЗЛК >15 мм рт.ст. использовали инфузию добутамина. Норадреналин применяли при значениях ИССС <1000 дин•с•см$^{-5}$/м^2.

Измерение креатинина проводилось по модифицированной методике Яффе (CREA-Kinetic; Analyticon Biotechnologies AG, Германия) исходно (после индукции анестезии), на 1-й послеоперационный день (ПОД1) и ПОД2. Количественное определение sCys C выполняли при помощи реакции иммунопреципитации с длинной волны 540 нм (Konelab/T series; Thermo Scientific, Финляндия; референсные значения 0,63—1,44 мг/л). Количественный анализ uNGAL был проведен хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах с использованием тест-системы ARCHITECT Urine NGAL (Abbott Laboratories, США; референсные значения 0,7—9,6 нг/мл). Для определения содержания данных биомаркеров образцы крови и мочи были центрифугированы со скоростью 2800 оборотов в 1 мин в течение 10 мин при температуре 4°С, с последующей заморозкой полученных надосадочных образцов до температуры -90°С. Определение плазменного уровня ионов хлора проводили на газоанализаторе Rapidlab 865 (Bayer Corporation, Великобритания). Измерение sCys C, uNGAL и ионов хлора было выполнено исходно (после индукции анестезии) (Т1), через 5 мин (Т2), 2 ч (Т3), 4 ч (Т4) после ИК и на ПОД1 (Т5). Периоперационный баланс жидкости и уровень диуреза были изучены в конце операции и на ПОД1.

Анализ параметров гемодинамики был выполнен при помощи методики транспульмональной термодилюции, используя PiCCO Plus систему (Pulsion Medical Systems AG), а также с помощью прикроватной системы мониторинга «AS/3 Light» (Datex, Финляндия). Параметры гемодинамики исследовали на следующих этапах: после индукции анестезии; через 5 мин после окончания инфузии ГР/ГЭК; через 5 мин после ИК; через 30 мин после ИК; в конце операции; через 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч после ИК и на ПОД1.

Таблица 1

Периоперационная характеристика пациентов

Показатели. ед. измерения	Значения показателей в группах		*p*
	ГР/ГЭК (*n*=20)	контрольная (*n*=20)	
Возраст (лет)	59 [54—63]	57 [51—63]	0,67
Женский пол, *n*	5 (20%)	1 (5%)	0,18
Индекс массы тела (кг/м^2)	28,9 [26,3—31,6]	31,2 [28,1—32,9]	0,15
Фракция выброса ЛЖ (%)	64 [56—67]	59 [54—64]	0,29
Гипертоническая болезнь, *n*	18 (90%)	17 (85%)	1,0
ПИКС, *n*	16 (80%)	15 (75%)	1,0
ХСН (NYHA)	3 [2—3]	2 [2—3]	0,25
Стеноз БЦА, *n*	3 (15%)	4 (20%)	1,0
ОНМК в анамнезе, *n*	0 (0%)	2 (10%)	0,49
Стенокардия напряжения, *n*			
0 ФК	2 (10%)	0 (0%)	
I ФК	0 (0%)	0 (0%)	
II ФК	4 (20%)	4 (20%)	0,21
III ФК	10 (50%)	12 (60%)	
IV ФК	3 (15%)	0 (0%)	
Нестабильная стенокардия, *n*	1 (5%)	4 (20%)	
EuroSCORE, баллы	2 [1—4]	2 [0—5]	0,72
Принимаемые препараты, *n*			
β-блокаторы	12 (60%)	13 (65%)	1,0
иАПФ	12 (60%)	14 (70%)	0,74
аспирин	19 (95%)	19 (95%)	1,0
статины	6 (30%)	7 (35%)	1,0
Коронароангиография в предшествующие 48 часов	1 (5%)	0 (0%)	1,0
Количество шунтов	3 [2—3]	3 [2,5—3]	0,13
Эндартерэктомия, *n*	4 (20%)	0 (0%)	0,11
Время ИК (мин)	58 [44—73]	58 [48—75]	0,71
Время окклюзии аорты (мин)	33 [26—44]	36 [27—42]	0,63
Объем кардиоплегии (мл)	1050 [950—1250]	1050 [950—1250]	1,0
Длительность ИВЛ (ч)	6 [5—7]	7 [5—8]	0,63
Кровопотеря в ПОД1 (мл/кг)	4,97 [3,60—5,54]	3,97 [2,67—5,73]	0,44
Переливание ЭрМ, *n*	1 (5%)	1 (5%)	1,0
Переливание СЗП, *n*	1 (5%)	2 (10%)	1,0
Потребность в инотропной поддержке, *n*	3 (15%)	8 (40%)	0,16
добутамин, *n*	2 (10%)	6 (30%)	0,24
норадреналин, *n*	1 (5%)	2 (10%)	1,0
Количество дней в ОРИТ	1 [1—2]	2 [1—3]	0,44
Длительность госпитализации (дней)	16 [13—18]	16 [14—18]	1,0

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; БЦА — брахиоцефальные артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИК — искусственное кровообращение; EuroSCORE — Европейская шкала оценки риска кардиохирургической операции; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ПОД1 — 1-й послеоперационный день; ЭрМ — эритроцитарная масса; СЗП — свежезамороженная плазма; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; *n* — количество пациентов.

Таблица 2

Динамика содержания ионов хлора плазмы крови

Группа	Содержание ионов хлора (ммоль/л) на этапах исследования				
	исходно	после ИК			ПОД1
		5 мин	2 ч	4 ч	
ГР/ГЭК	109 [104—110]	117 [114—124]**,##	121 [116—124]#,##	118 [117—123]**,##	118 [115—122]*,##
Контрольная	107 [105—110]	107 [106—110]	109 [107—113]##	111 [107—112]##	112 [108—113]##

Примечание. ИК — искусственное кровообращение; ПОД1 — 1-й послеоперационный день. ** — p=0,01; ** — p=0,001; # — p<0,001 различие между группами; ## — p<0,05 различие внутри группы.

Таблица 3

Динамика креатинина сыворотки крови

Значения креатинина в исследуемых группах, ед. измерения	Значение показателя в группах		
	ГР/ГЭК n=20	контрольная n=20	p
Исходно, мкмоль/л	82 [73—89]	93 [76—100]	NS
Пиковая концентрация, мкмоль/л	101 [94—107]	117 [100—127]	0,02
Пиковая концентрация, n (%)			
ПОД1	13 (65%)	14 (70%)	
ПОД2	7 (35%)	6 (30%)	

Примечание. Пиковая концентрация — максимальное значение концентрации креатинина, зафиксированное на протяжении 2-х послеоперационных дней; ПОД1 — 1-й послеоперационный день; ПОД2 — 2-й послеоперационный день; n — число пациентов.

Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software v12.1.4 (MedCalc Software, Бельгия). Для оценки характера распределения количественных признаков применяли тест Колмогорова-Смирнова. Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы и соответствующего интервала между 75%-м и 25%-м перцентилями (квартилями). Для качественных признаков приведены абсолютные цифры с указанием доли в процентах от числа всех наблюдений. Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью теста Манна-Уитни. Для внутригруппового сравнения признаков использовали тест Фридмана. Сравнение качественных признаков проводилось критерием Фишера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

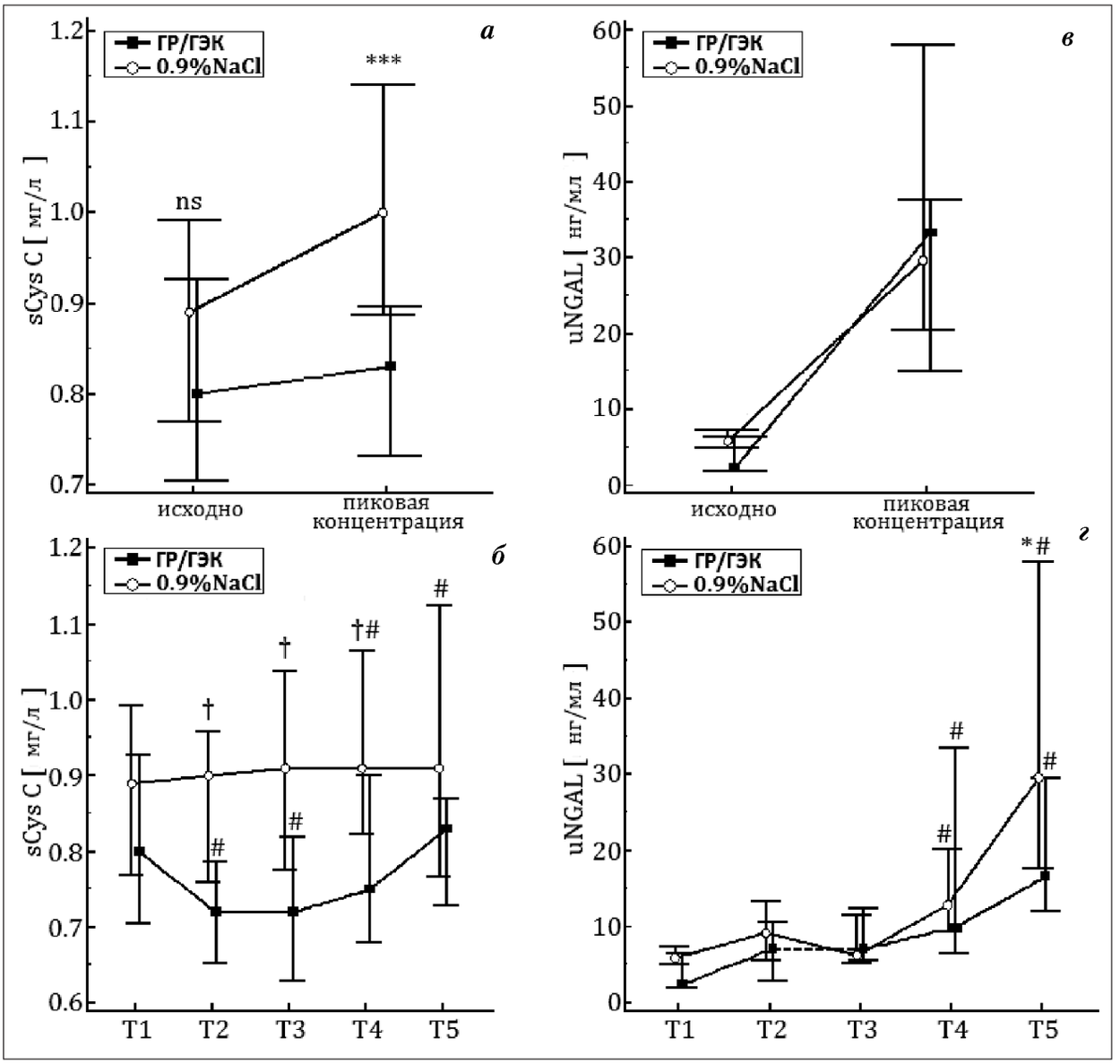
В представленном исследовании межгрупповых отличий в демографических показателях, сопутствующей патологии, тяжести основной патологии и характеристиках интраоперационного периода не выявлено (табл. 1).

Исходные значения содержания хлора плазмы были сопоставимы между группами (табл. 2). Плазменная концентрация хлора у пациентов группы ГР/ГЭК повышалась через 5 мин, 2 ч, 4 ч после ИК и на ПОД1 по сравнению с исходными значениями (p<0,05). В контрольной группе увеличение содержания хлора в плазме наблюдалось через 2 ч, 4 ч после ИК и на ПОД1 по сравнению с исходными данными (p<0,05). Характерно, что содержание ионов хлора у пациентов группы ГР/ГЭК было достоверно выше через 5 мин (p=0,001), 2 ч (p<0,001), 4 ч (p=0,001) после ИК, а также на ПОД1 (p=0,01) по сравнению с контрольной группой.

Частота развития ОПП была сопоставима среди пациентов обеих групп. Так, в ГР/ГЭК группе ОПП было выявлено у 4 (20%) пациентов, в то время как в контрольной группе ОПП наблюдалось у 6 (30%) больных (p=0,72). Характерно, что все пациенты, у которых развилось повреждение почек, относились к первой стадии ОПП (классификация KDIGO).

При исследовании показателей креатинина в исходном периоде достоверных различий между группами не выявлено (табл. 3). В то же время, пиковая концентрации креатинина в течение первых двух послеоперационных дней была достоверно меньше в группе ГР/ГЭК по сравнению с таковой в контрольной группе (p=0,02). Более того, в группе ГР/ГЭК величина диуреза была достоверно выше в конце операции и на ПОД1 по сравнению с контрольной группой (p<0,01) (табл. 4). При анализе суммарного баланса жидкости установлено, что последний в конце операции в группе ГР/ГЭК был значительно меньше по сравнению с контрольной группой (p=0,01).

При исследовании sCys C установлено, что исходные концентрации последнего между группами не различались (рисунок, *а*). Характерно, что пиковая концентрация sCys C в группе ГР/ГЭК (0,83 [0,73—0,89] мг/л) была существенно ниже по сравнению с контрольной группой (1,02 [0,88—1,15] мг/л; p=0,001) (рисунок, *а*). При этом в группе ГР/ГЭК содержание sCys C было достоверно меньше через 5 мин, 2 ч и 4 ч после ИК по сравнению с контрольной группой (p<0,01). Однако в дальнейшем, на ПОД1 уровень sCys C между группами не различался. Отметим, что в группе ГР/ГЭК концентрация sCys C через 5 мин (0,72 [0,65-0,79] мг/л) и 2 ч (0,72 [0,63—0,82] мг/л) после ИК уменьшалась по сравнению с исходными данными (p<0,05). В то же время в контрольной группе содержание sCys C повышалось через 4 ч после ИК (0,91 [0,82—1,1] мг/л; p<0,05) и на ПОД1 (0,91 [0,77—1,13] мг/л; p<0,05) по сравнению с исходными показателями.



Динамика пиковой концентрации Цистатина С сыворотки (*а*); динамика концентрации Цистатина С сыворотки (*б*); динамика пиковой концентрации нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина мочи (*в*); динамика концентрации нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина мочи (*г*).

Этапы исследования: T1, исходно (после индукции анестезии); T2, через 5 мин после ИК; T3, через 2 ч после ИК; T4, через 4 ч после ИК; T5, 1-й послеоперационный день. ns, не достоверно. * — $p<0,05$; ** $p<0,01$; ## — $p=0,001$ различие между группами; # — $p<0,05$ различие внутри группы.

При исследовании uNGAL выявлено, что исходные показатели биомаркера между группами не различались. Более того, пациенты в группе ГР/ГЭК имели сопоставимые пиковые концентрации uNGAL (33 [15—38] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (30 [21—50] нг/мл; рисунок, *в*). Далее было установлено, что концентрация uNGAL достоверно не различалась между группами и не превышала верхней границы рефересных значений через 5 мин и 2 ч после ИК (рисунок, *г*). При этом в ПОД1 концентрация uNGAL была достоверно меньше в группе ГР/ГЭК по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Отметим, что в обеих группах уровень uNGAL увеличивался через 4 ч после ИК (ГР/ГЭК: 10 [7—34] нг/мл; контрольная: 13 [10—20] нг/мл), оставаясь повышенным в ПОД1 (ГР/ГЭК: 17 [12—30] нг/мл; контрольная: 30 [18—58] нг/мл; $p<0,05$) по сравнению с исходными значениями.

Оценка гемодинамических параметров выявила, что после окончания инфузии ГР/ГЭК происходило увеличение как преднагрузки (ДЗЛК; $p<0,05$), так и уменьшение постнагрузки (ИССС; $p<0,01$), что сопровождалось значительным приростом СИ ($p<0,001$) и ИУО ($p<0,05$; табл. 5). Течение послеоперационного периода не отличалось между группами в отношении длительности пребывания в ОРИТ и продолжительности госпитализации (табл. 1).

Поиск способов уменьшения риска повреждения почек при хирургических вмешательствах является важной прооблемой реаниматологии [19, 20]. ОПП яв-

Таблица 4

Динамика баланса жидкости и диуреза в обследуемых группах

Показатель, ед. измерения	Значение показателя на этапах исследования	
	конец операции	ПОД1
	Суммарный баланс жидкости (мл/кг)	
ГР/ГЭК	-11,7 [-20,1—-8,3]*	-3,7 [-9,3—2,9]
контрольная	-2,9 [-6,1—-0,3]	-3,9 [-9,6—5,4]
	Баланс кристаллоидных растворов (мл/кг)	
ГР/ГЭК	11,4 [10,1—14,7]	24,1 [20,1—31,3]
контрольная	13,4 [11,3—16,8]	17,9 [14,7—26,2]
	Баланс коллоидных растворов (мл/кг)	
ГР/ГЭК	4,0 [3,7—4,9]	6,1 [2,7—15,8]
контрольная	5,6 [4,7—8,8]	6,5 [5,2—12,7]
	Диурез (мл/кг)	
ГР/ГЭК	23,6 [21,9—31,0]*	32,7 [29,8—37,0]#
группа	18,3 [13,8—22,9]	27,8 [23,8—31,0]

Примечание. Баланс кристаллоидных растворов равен сумме объемов всех введенных кристаллоидных растворов. Баланс коллоидных растворов равен сумме объемов всех введенных коллоидных растворов. Суммарный баланс жидкости к концу операции равен разнице между всеми введенными растворами и диурезом. Суммарный баланс жидкости к 1-му послеоперационному дню равен разнице между всеми введенными растворами, диурезом и кровопотерей. ПОД1 — 1-й послеоперационный день. * —p=0,01; # — p<0,01 различие между группами.

ляется одним из наиболее тяжелых осложнений операций на сердце и представляет собой результат воздействия нескольких повреждающих факторов, основным из которых является гиповолемия [18, 21, 22]. Следовательно, поддержание адекватного объема внутрисосудистой жидкости является важным условием для предупреждения развития ОПП после кардиохирургических вмешательств [23—25]. В то же время инфузионные среды, которые используются для устранения гиповолемии, также могут оказывать неблагоприятное действие на почки [5, 6]. На сегодняшний день существует определенная настороженность в отношении негативного влияния различных коллоидных и кристаллоидных растворов на структуру и функцию почек у кардиохирургических пациентов [5, 7, 26].

В последнее время с целью коррекции гиповолемии у кардиохирургических больных эффективно используется комбинированный раствор ГР/ГЭК, состоящий из коллоидного (ГЭК 200/0,5) и кристаллоидного (7,2% NaCl) компонентов [1—4]. Однако доказано, что элиминация ГЭК из организма человека происходит через почки [27]. При этом в результате поглощения продуктов метаболизма крахмала клетками проксимальных почечных канальцев возникает осмотический градиент через цитоплазматическую мембрану, что приводит к перемещению воды в клетки почечных канальцев с последующим их набуханием и разрушением [7, 28, 29]. С другой стороны, растворы с высоким содержанием хлора, способны уменьшать кровоснабжение почек, оказывая тем самым повреждающий эффект на гломерулярную фильтрацию в почках [8, 30].

Данные представленного исследования свидетельствуют, что применение ГР/ГЭК, несмотря на содержание ГЭК 200/0,5, а также высокий уровень ионов хлора не приводит к более частому развитию ОПП у больных после АКШ в условиях ИК. Кроме того, все пациенты, у которых было выявлено почечное повреждение, имели первую стадию ОПП согласно классификации KDIGO, а пиковая концентрация креатинина среди пациентов группы ГР/ГЭК была значительно меньше по сравнению с таковой у больных контрольной группы. Необходимо отметить, что пациенты в группе ГР/ГЭК имели более высокий уровень диуреза к концу операции и в ПОД1 по сравнению с контрольной группой.

Принимая во внимание тот факт, что креатинин сыворотки крови имеет значительное количество ограничений как маркер почечной функции, в данном исследовании для оценки функционального состояния почек был использован sCys C [31, 32]. Данный низкомолекулярный протеин синтезируется в организме с относительно постоянной скоростью, полностью фильтруется почками и не секретируется в их канальцах [31]. Кроме того, было показано, что его метаболизм не подвержен влиянию пола, возраста и диеты [31]. В представленном исследовании, согласно показателям пиковой концентрации sCys C мы не обнаружили увеличения частоты почечной дисфункции у пациентов, которым проводилась инфузия ГР/ГЭК. Отмеченное уменьшение уровня данного маркера, наблюдаемое в первые часы после завершения ИК у пациентов группы ГР/ГЭК, вероятно, было обусловлено явлениями возникающей гемодилюции.

Острое почечное повреждение представляет собой клинический синдром, характеризующийся быстрым нарушением экскреторной функции и диагностируемый по повышению уровня креатинина и/или уменьшению диуреза [18]. Однако данные диагностические критерии в основном отражают нарушение почечной функции. В то же время, согласно современным представлениям, ОПП подразумевает наличие не только почечной дисфункции, но и присутствие повреждения почечных канальцев, которое может предшествовать нарушению экскреторной функции, определяемой по повышению креатинина [17]. Принимая во внимание данный факт, в настоящем исследовании для выявления потенциального повреждения канальцев почек был использован uNGAL. Данный маркер представляет собой полипептид с молекулярной мас-

сой 25 кДа, синтез и секреция которого резко увеличивается в экспериментальных ишемической и токсической формах ОПП [33]. Принято считать, что концентрация uNGAL в моче пропорциональна степени тяжести и длительности повреждения почек [33, 34]. В данном исследовании мы не обнаружили различий в пиковых концентрациях uNGAL среди пациентов обеих групп. Более того, уровень uNGAL был значительно ниже у пациентов группы ГР/ГЭК в ПОД1 по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствовало, что ГР/ГЭК не приводит к усилению повреждения почечных канальцев при кардиохирургическом вмешательстве.

Следует обратить внимание на ниже представленные аспекты настоящего исследования. Все пациенты перед исследованием имели нормальный уровень гломерулярной фильтрации, время окклюзии аорты было менее 100 мин, параметры гемодинамики поддерживались в пределах референсных значений, не было отличий в частоте инотропной поддержки, и только один пациент в группе ГР/ГЭК получил одну единицу эритроцитарной массы. Более того, все пациенты не имели дополнительных факторов риска развития ОПП, таких как наличие сахарного диабета, обструктивной болезни легких, застойной сердечной недостаточности, прием нефротоксичных лекарственных препаратов [35]. Кроме этого, в представленной работе, благодаря углубленному гемодинамическому мониторингу, был минимизирован риск развития гиповолемии, являющейся одной из основных причин ОПП в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, обследуемые пациенты представляли группу больных низкого риска в отношении развития послеоперационных осложнений. Следовательно, представленные результаты не могут быть перенесены на пациентов более высокого риска. Во-вторых, повреждение почек при использовании ГЭК является дозо-зависимым [36]. В представленной работе ГР/ГЭК вводили со скоростью 4 мл/кг, что было значительно меньше доз ГЭК, которые вызывали развитие ОПП у пациентов в других исследованиях. В-третьих, определение содержания биомаркеров ОПП проводилось нами только в раннем послеоперационном периоде и не затрагивало отдаленные сроки после операции.

Таблица 5

Изменения гемодинамики в обследуемых группах

Показатели, ед. измерения	Значения показателей на этапах исследования								
	исходно	5 мин после инфузии	5 мин после ИК	Конец операции	2 ч после ИК	4 ч после ИК	6 ч после ИК	12 ч после ИК	ПОД1
ЧСС, уд/мин									
ГР/ГЭК	65 [58–71]	77 [67–80]	85 [80–90]	85 [81–92]	91 [81–96]	84 [74–90]	79 [77–91]	84 [79–89]	85 [76–94]
Контрольная	71 [62–76]	71 [61–75]	83 [78–93]	87 [81–94]	86 [80–96]	84 [76–93]	82 [77–89]	80 [77–90]	82 [79–94]
САД, мм рт. ст.									
ГР/ГЭК	83 [78–87]	80 [76–87]	80 [76–82]	78 [75–82]	76 [72–83]	78 [72–81]	81 [75–87]	83 [80–86]	84 [77–91]
Группа	83 [78–87]	84 [77–88]	77 [75–86]	76 [71–83]	80 [74–85]	73 [70–80]	73 [68–78]	75 [70–79]	82 [79–87]
ДЗЛК, мм рт. ст.									
ГР/ГЭК	11 [9–12]	13 [11–14]*	12 [11–13]	11 [11–13]	10 [8–12]	11 [10–12]	11 [10–13]	11 [11–12]	12 [11–14]
Контрольная	10 [8–11]	12 [10–13]	12 [11–13]	12 [11–13]	11 [9–13]	13 [12–15]	13 [11–14]	12 [10–14]	13 [11–14]
ИУО, мл/уд/м^2									
ГР/ГЭК	36 [33–40]	45 [39–50]*	45 [38–48]	38 [33–42]	35 [32–39]	37 [33–41]	37 [33–44]	38 [33–44]	35 [33–42]
Контрольная	38 [34–40]	42 [33–45]	41 [36–45]	35 [34–38]	32 [28–38]	37 [31–44]	40 [30–47]	41 [35–48]	40 [34–46]
ИССС, дин•с•см$^{-5}$/м^2									
ГР/ГЭК	2605 [2114–3067]	1724 [1607–1996]**	1515 [1300–1854]	1761 [1432–2128]	1754 [1449–2005]	1859 [1446–2158]	1993 [1478–2212]	1879 [1636–2231]	1946 [1676–2412]
Контрольная	2339 [2103–2612]	2161 [1946–2406]	1615 [1379–1851]	1678 [1537–1866]	1970 [1697–2259]	1600 [1370–1924]	1571 [1320–2006]	1544 [1416–1955]	1675 [1436–2042]
СИ, л/мин/м^2									
ГР/ГЭК	2,36 [2,06–2,56]	3,24 [2,95–3,73]#	3,76 [3,15–4,17]	3,15 [2,64–3,64]	3,12 [2,78–3,64]	2,99 [2,57–3,46]	3,07 [2,61–3,39]	3,02 [2,78–3,45]	3,05 [2,77–3,42]
Контрольная	2,61 [2,31–2,86]	2,73 [2,43–2,90]	3,28 [3,03–4,06]	3,00 [2,79–3,37]	2,71 [2,44–3,34]	2,92 [2,65–3,49]	3,14 [2,53–3,86]	3,32 [2,70–3,66]	3,30 [2,93–3,72]

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — среднее артериальное давление; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ЦВД — центральное венозное давление; ИУО — индекс ударного объема; ИССС — индекс системного сосудистого сопротивления; СИ — сердечный индекс; ИК — искусственное кровообращение; ПОД1 — 1-й послеоперационный день. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; # — $p<0,001$ различие между группами.

Представленное исследование является первой работой, в которой исследовано влияние ГР/ГЭК на функциональное состояние почек у кардиохирургических пациентов. Полученные результаты свидетельствуют, что использование ГР/ГЭК не приводит к увеличению частоты развития ОПП, усилению почечного повреждения и более значимому снижению гломерулярной фильтрации у пациентов после АКШ в условиях ИК.

Литература

1. *Azoubel G., Nascimento B., Ferri M., Rizoli S.* Operating room use of hypertonic solutions: a clinical review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2008; 63 (6): 833—840.
2. *Schroth M., Plank C., Meissner U., Eberle K.P., Weyand M., Cesnjevar R., Dötsch J., Rascher W.* Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): e76—e84.
3. *Lomivorotov V.V., Fominskiy E.V., Efremov S.M., Nepomniashchikh V.A., Lomivorotov V.N., Chernyavskiy A.M., Shilova A.N., Karaskov A.M.* Hypertonic solution decreases extravascular lung water in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2013; 27 (2): 273—282.
4. *Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Непомнящих В.А.* Использование гипертонического раствора хлорида натрия при операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 61—66.
5. *Rioux J.P., Lessard M., De Bortoli B., Roy P., Albert M., Verdant C., Madore F., Troyanov S.* Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1293—1298.
6. *Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., Story D., Ho L., Bailey M.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308 (15): 1566—1572.
7. *Dickenmann M., Oettl T., Mihatsch M.J.* Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51 (3): 491—503.
8. *Quilley C.P., Lin Y.S., McGiff J.C.* Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br. J. Pharmacol*. 1993; 108 (1): 106—110.
9. *Wilcox C.S.* Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J. Clin. Invest*. 1983; 71 (3): 726—735.
10. *Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N.* A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg*. 2012; 256 (1): 18—24.
11. *Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., Jaeschke R., Schortgen F., Johan Groeneveld A.B., Beale R., Hartog C.S.; European Society of Intensive Care Medicine*. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (3): 368—383.
12. *Ronco C., Kellum J.A., Bellomo R.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int. J. Artif. Organs*. 2008; 31 (2): 156—157.
13. *Moore E.M., Simpson J.A., Tobin A., Santamaria J.* Preoperative estimated glomerular filtration rate and RIFLE-classified postoperative acute kidney injury predict length of stay postcoronary bypass surgery in an Australian setting. *Anaesth. Intensive Care*. 2010; 38 (1): 113—121.
14. *Bihorac A., Yavas S., Subbiah S., Hobson C.E., Schold J.D., Gabrielli A., Layon A.J., Segal M.S.* Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann. Surg*. 2009; 249 (5): 851—858.
15. *Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S., Schold J.D., Tribble C.G., Layon A.J., Bihorac A.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009; 119 (18): 2444—2453.
16. *Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Савушкина Т.Н., Лепилин М.Г., Акчурин Р.С.* Гемофильтрация и гемодиализ в профилактике и лечении острой почечной недостаточности после операций на сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 36—40.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012; Suppl 2: 1—138.
18. *Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.* Acute kidney injury. *Lancet*. 2012; 380 (9843): 756—766.
19. *Барбараш Л.С., Попков А.Н., Херасков В.Ю., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В.* Эффективность заместительной почечной терапии при кардиогенном шоке, осложненном полиорганной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 34—37.
20. *Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Непомнящих В.А., Ефремов С.М., Чернявский А.М., Ломиворотов В.Н., Шилова А.Н., Караськов А.М.* Влияние раствора хлорида натрия и гидроксиэтилкрахмала (200/0,5) на функцию легких и гемодинамику больных, оперированных с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 38—46.
21. *Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Корнилов И.А., Калиниченко А.П.* Влияние метилпреднизолона на проницаемость капилляров при операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 39—44.
22. *Rosner M.H., Okusa M.D.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1 (1): 19—32.
23. *Venkataraman R., Kellum J.A.* Prevention of acute renal failure. *Chest*. 2007; 131 (1): 300—308.
24. *Kellum J.A., Leblanc M., Gibney R.T., Tumlin J., Lieberthal W., Ronco C.* Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005; 11 (6): 537—541.
25. *Kellum J.A., Cerda J., Kaplan L.J., Nadim M.K., Palevsky P.M.* Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int. J. Artif. Organs*. 2008; 31 (2): 96—110.
26. *Magder S., Potter B.J., Varennes B.D., Doucette S., Fergusson D.; Canadian Critical Care Trials Group*. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (11): 2117—2124.
27. *Jungheinrich C., Neff T.A.* Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin. Pharmacokinet*. 2005; 44 (7): 681—699.
28. *Neuhaus W., Schick M.A., Bruno R.R., Schneiker B., Förster C.Y., Roewer N., Wunder C.* The effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. *Anesth. Analg*. 2012; 114 (2): 371—374.
29. *De Labarthe A., Jacobs F., Blot F., Glotz D.* Acute renal failure secondary to hydroxyethylstarch administration in a surgical patient. *Am. J. Med*. 2001; 111 (5): 417—418.
30. *Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A.* Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg*. 2012; 255 (5): 821—829.
31. *Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M.* Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin. Biochem*. 2007; 40 (5—6): 383—391.
32. *Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G.* Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2002; 40 (2): 221—226.
33. *Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14 (10): 2534—2543.
34. *Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Бурмистрова И.В., Водясов В.Д., Коткина Т.И., Титов В.Н.* Ранняя диагностика острого повреждения почек при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 51—57.
35. *Thakar C.V., Arrigain S., Worley S., Yared J.P., Paganini E.P.* A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16 (1): 162—168.
36. *Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K.; German Competence Network Sepsis (SepNet)*. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (2): 125—139.

References

1. *Azoubel G., Nascimento B., Ferri M., Rizoli S.* Operating room use of hypertonic solutions: a clinical review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2008; 63 (6): 833—840.
2. *Schroth M., Plank C., Meissner U., Eberle K.P., Weyand M., Cesnjevar R., Dötsch J., Rascher W.* Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): e76—e84.
3. *Lomivorotov V.V., Fominskiy E.V., Efremov S.M., Nepomniashchikh V.A., Lomivorotov V.N., Chernyavskiy A.M., Shilova A.N., Karaskov A.M.* Hypertonic solution decreases extravascular lung water in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2013; 27 (2): 273—282.

4. *Lomivorotov V.V., Fominsky E.V., Nepomnyashchikh V.A.* Ispolzovanie gipertonicheskogo rastvora khlorida natriya pri operatsiyakh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. [Use of hypertonic sodium chloride at surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 61—66. [In Russ.]
5. *Rioux J.P., Lessard M., De Bortoli B., Roy P., Albert M., Verdant C., Madore F., Troyanov S.* Pentastarch 10% (250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1293—1298.
6. *Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., Story D., Ho L., Bailey M.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308 (15): 1566—1572.
7. *Dickenmann M., Oettl T., Mihatsch M.J.* Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51 (3): 491—503.
8. *Quilley C.P., Lin Y.S., McGiff J.C.* Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br. J. Pharmacol*. 1993; 108 (1): 106—110.
9. *Wilcox C.S.* Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J. Clin. Invest*. 1983; 71 (3): 726—735.
10. *Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N.* A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg*. 2012; 256 (1): 18—24.
11. *Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., Jaeschke R., Schortgen F., Johan Groeneveld A.B., Beale R., Hartog C.S.; European Society of Intensive Care Medicine*. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (3): 368—383.
12. *Ronco C., Kellum J.A., Bellomo R.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int. J. Artif. Organs*. 2008; 31 (2): 156—157.
13. *Moore E.M., Simpson J.A., Tobin A., Santamaria J.* Preoperative estimated glomerular filtration rate and RIFLE-classified postoperative acute kidney injury predict length of stay postcoronary bypass surgery in an Australian setting. *Anaesth. Intensive Care*. 2010; 38 (1): 113—121.
14. *Bihorac A., Yavas S., Subbiah S., Hobson C.E., Schold J.D., Gabrielli A., Layon A.J., Segal M.S.* Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann. Surg*. 2009; 249 (5): 851—858.
15. *Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S., Schold J.D., Tribble C.G., Layon A.J., Bihorac A.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009; 119 (18): 2444—2453.
16. *Tabakyan E.A., Partigulov S.A., Savushkina T.N., Lepilin M.G., Akchurin R.S.* Gemofiltratsiya i gemodializ v profilaktike i lechenii ostroi pochechnoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Hemofiltration and hemodialysis in the prevention and treatment of acute renal failure after cardiac surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 36—40. [In Russ.]
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012; Suppl 2: 1—138.
18. *Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.* Acute kidney injury. *Lancet*. 2012; 380 (9843): 756—766.
19. *Barbarash L.S., Popkov A.N., Kheraskov V.Yu., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoryev E.V.* Effektivnost zamestitelnoi pochechnoi terapii pri kardiogennom shoke, oslozhnennom poliorgannoi nedostatochnostyu. [Efficiency of renal replacement therapy for cardiogenic shock complicated by multiorgan dysfunction]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (5): 34—37. [In Russ.]
20. *Lomivorotov V.V., Fominsky E.V., Nepomnyashchikh V.A., Efremov S.M., Chernyavsky A.M., Lomivorotov V.N., Shilova A.N., Karaskov A.M.* Vliyanie rastvora khlorida natriya i gidroksietilkrakhmala (200/0,5) na funktsiyu legkikh i gemodinamiku bolnykh, operirovannykh s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Effect of natrium chloride and hydroxyethyl starch 200/0.5 on lung function and hemodynamics in patients operated on under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (5): 38—46. [In Russ.]
21. *Knyazkova L.G., Lomivorotov V.V., Kornilov I.A., Kalinichenko A.P.* Vliyanie metilprednizolona na pronitsaemost kapillyarov pri operatsiyakh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. [Effect of methylprednisolone on capillary permeability at surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 39—44. [In Russ.]
22. *Rosner M.H., Okusa M.D.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1 (1): 19—32.
23. *Venkataraman R., Kellum J.A.* Prevention of acute renal failure. *Chest*. 2007; 131 (1): 300—308.
24. *Kellum J.A., Leblanc M., Gibney R.T., Tumlin J., Lieberthal W., Ronco C.* Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005; 11 (6): 537—541.
25. *Kellum J.A., Cerda J., Kaplan L.J., Nadim M.K., Palevsky P.M.* Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int. J. Artif. Organs*. 2008; 31 (2): 96—110.
26. *Magder S., Potter B.J., Varennes B.D., Doucette S., Fergusson D.; Canadian Critical Care Trials Group*. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (11): 2117—2124.
27. *Jungheinrich C., Neff T.A.* Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin. Pharmacokinet*. 2005; 44 (7): 681—699.
28. *Neuhaus W., Schick M.A., Bruno R.R., Schneiker B., Förster C.Y., Roewer N., Wunder C.* The effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. *Anesth. Analg*. 2012; 114 (2): 371—374.
29. *De Labarthe A., Jacobs F., Blot F., Glotz D.* Acute renal failure secondary to hydroxyethylstarch administration in a surgical patient. *Am. J. Med*. 2001; 111 (5): 417—418.
30. *Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A.* Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg*. 2012; 255 (5): 821—829.
31. *Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M.* Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin. Biochem*. 2007; 40 (5—6): 383—391.
32. *Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G.* Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2002; 40 (2): 221—226.
33. *Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14 (10): 2534—2543.
34. *Tabakyan E.A., Partigulov S.A., Lepilin M.G., Burmistrova I.V., Vodyasov V.D., Kotkina T.I., Titov V.N.* Rannyaya diagnostika ostrogo povrezhdeniya pochek pri operatsiyakh na otkrytom serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Early diagnosis of acute kidney injury during open heart surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2013; 9 (1): 51—57. [In Russ.]
35. *Thakar C.V., Arrigain S., Worley S., Yared J.P., Paganini E.P.* A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16 (1): 162—168.
36. *Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K.; German Competence Network Sepsis (SepNet)*. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (2): 125—139.

Поступила 01.03.13