

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

КРАЧАК Д.И.^{1,2}

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 45-55.

DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY DEVELOPMENT AFTER CARDIAC SURGERY PERFORMED IN THE CONDITIONS OF CARDIOPULMONARY BYPASS

KRACHAK D.I.^{1,2}

¹Republican Research Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

²Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):45-55.

Резюме.

Цель – оценка диагностической ценности мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (мНГАЛ) как мономаркера, а также в сочетании с другими показателями, для выявления острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены 73 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии после выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Первичной конечной точкой исследования являлся послеоперационный уровень мНГАЛ, вторичной конечной точкой исследования были индексированные уровни мНГАЛ.

Результаты. У 31 (42,4%) пациента развилось ОПП (по AKIN). мНГАЛ продемонстрировал очень хороший уровень диагностической значимости в выявлении ОПП (AUC 0,849, $p=0,001$) с оптимальным пограничным уровнем в сроки до 12 часов после операции более 48,2 нг/мл (специфичность 88,1%, чувствительность 67,74%). Отношение мНГАЛ/Лейкоциты в сроки до 12 часов после операции продемонстрировало отличный уровень диагностической значимости (AUC 0,920, $p=0,001$) с пороговым значением теста более 5,5 мкг/1*10⁹кл (специфичность 94,74%, чувствительность 73,68%).

Заключение. Диагностические способности мочевого НГАЛ в выявлении ОПП в ранние сроки после выполнения кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения превосходят возможности традиционно используемого для этого сывороточного креатинина. Для повышения эффективности диагностики ОПП в раннем послеоперационном периоде возможно применение индексированных показателей, например, такого как отношение мНГАЛ к уровню лейкоцитов крови пациентов.

Ключевые слова: острое повреждение почек, операция на сердце, искусственное кровообращение, мочевого липокалин-2, НГАЛ.

Abstract.

Objectives. To assess the diagnostic value of urinary lipocalin associated with neutrophil gelatinase (uNGAL) as a monomarker, as well as in combination with other indicators, in acute kidney injury (AKI) diagnosing in the early postoperative period in cardiac surgery patients.

Material and methods. The analysis of 73 case histories of ICU patients after cardiac surgery in the conditions of cardiopulmonary bypass was performed. AKIN criteria were applied to diagnose AKI. The primary end point of the study was the postoperative level of uNGAL, the secondary end point was the indexed value of uNGAL.

Results. 31 (42.4%) patients developed AKI (according to AKIN score). uNGAL had a very good level of diagnostic significance in detecting AKI (AUC 0.849, $p=0.001$) and its optimal cutoff level was more than 48.2 ng/ml within the time frame up to 12 hours after surgery. The diagnostic efficiency of the uNGAL test was: specificity – 88.1%, sensitivity – 67.74%, positive predictive value – 80.8%, negative predictive value – 78.7%, positive likelihood ratio – 5.57, negative likelihood ratio – 0.37. The ratio of uNGAL to leukocytes in the terms up to 12 hours after surgery demonstrated an excellent level of diagnostic value (AUC 0.920, $p=0.001$). The diagnostic efficiency of this indicator (more than 5.5 $\mu\text{g}/1 \cdot 10^9$) was: specificity – 94.74%, sensitivity – 73.68%, positive predictive value – 93.3%, negative predictive value – 78.3%, positive likelihood ratio – 14.0, negative likelihood ratio – 0.28.

Conclusions. The diagnostic capabilities of uNGAL in detecting AKI in the early stages after cardiac surgery exceed the capabilities of serum creatinine traditionally used for this purpose. To improve the efficiency of AKI diagnosis in the early postoperative period, it is possible to use indexed indicators, for example, the ratio of uNGAL to leukocytes level in the patient's blood.

Key words: acute kidney injury, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, urinary lipocalin-2, NGAL.

Острое почечное повреждение (ОПП) встречается у 1-25% госпитализированных пациентов и до 60% случаев у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации [1-3]. Развитие ОПП ассоциируется с повышенной смертностью и риском развития осложнений, таких как хроническая болезнь почек (ХБП) или прогрессирование уже имеющейся ХБП вплоть до развития терминальной стадии заболевания. Наиболее частой причиной ОПП ренальной этиологии является острый тубулярный/канальцевый некроз [4], при этом ишемическая причина составляет до 60-70% случаев, а токсическое воздействие на почки до 20% [3, 5].

Ранняя диагностика ОПП играет важную роль в терапии данной патологии и минимизации ее последствий. Для этого используется как определение стандартного маркера - креатинина, так и оценка уровней различных протеинов и ферментов, повышающихся при канальцевом некрозе, например, таких как N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы, молекулы повреждения почек (КИМ-1), липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) [6-9].

Цель исследования – оценка диагностической ценности мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (мНГАЛ) как мономаркера, а также в сочетании с другими показателями, для выявления острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

В исследование было включено 73 пациен-

та, которым в ГУ РНПЦ «Кардиология» (г.Минск, Республика Беларусь) были проведены кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения. Критерием включения было выполнение операции аортокоронарного шунтирования, протезирования или пластики клапанов сердца, протезирования восходящего отдела аорты, трансплантация сердца. Критерии исключения: возраст младше 18 лет; терминальная форма хронической болезни почек, потребовавшая программного гемодиализа; наличие онкологической патологии и ее симультанное хирургическое лечение; различные формы инфекционного эндокардита; острый инфаркт миокарда на дооперационном этапе; расслаивающая аневризма нисходящего отдела аорты.

Первичная конечная точка исследования – уровень мНГАЛ в раннем послеоперационном периоде; вторичная конечная точка – индексированные значения мНГАЛ (соотношения мНГАЛ к сывороточным уровням креатинина, СРБ и лейкоцитов) в раннем послеоперационном периоде. Точки контроля: до операции (T0), через 12 часов (T1), 24 часа (T2) и 48 часов (T3) после окончания операции.

Для постановки диагноза ОПП у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде (в сроки до 48 часов после операции на «открытом» сердце) были применены критерии шкалы AKIN [10].

Биохимическое исследование уровней мочевого НГАЛ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect I2000SR» (Abbott Laboratories, США) с количественным

определением маркера методом хемилюминесцентного иммунологического анализа с микрочастицами (СМИА) [11]. Проба мочи сразу после взятия центрифугировалась, проводился отбор 2-3 мл материала (супернатанта) в микроцентрифужную пробирку с крышкой (типа «эппендорф»), которые замораживались при температуре -70°C и помещались в холодильник для дальнейшего хранения при той же температуре до момента исследования. Производителем коммерческого диагностического комплекта было рекомендовано считать значение мНГАЛ 131,7 нг/мл в качестве верхней границы нормального уровня параметра.

Статистический анализ исследуемых данных выполнялся с использованием пакета программного обеспечения «IBM SPSS Statistics v.23» (IBM Corporation, США). Данные представлены при их нормальном распределении как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), а в случае отклонения от нормального распределения – как медиана и 25-75 квартили: Me (LQ-UQ). Уровень статистической значимости применяемых тестов определялся по значению $p < 0,05$ при парном сравнении. Диагностическая точность маркеров оценивалась с использованием ROC анализа. Кроме того, для определения оптимальных пороговых значений (cut-off point) исследуемых маркеров выполнялось нахождение максимальных уровней индекса

Юдена [12], а также проводился расчет уровней предсказательной ценности положительного результата, предсказательной ценности отрицательного результата, отношения правдоподобия положительного результата, отношения правдоподобия отрицательного результата.

Результаты

По результатам выполненного анализа установлено, что у 31 (42,4%) пациента развилось ОПП (по AKIN). Данные пациенты составили группу ОПП, остальные были отнесены к группе К (контрольная) (табл. 1).

Исходные клинические и демографические данные изучаемых групп пациентов представлены в таблице 2. Пациенты группы ОПП были старше ($p=0,042$) пациентов в контрольной группе, а также в этой группе статистически значимо чаще встречались пациенты с сахарным диабетом ($p=0,03$) и ХБП ($p=0,03$) в анамнезе.

В ходе анализа исходных биохимических показателей установлено, что в группе ОПП до операции отмечается статистически значимо более высокий уровень сывороточного креатинина и мНГАЛ ($p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно), более низкие уровни скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ($p=0,006$) и общего белка сыворотки ($p=0,001$) (табл. 3).

Таблица 1 – Частота развития ОПП в раннем периоде после кардиохирургической операции

ОПП	Количество пациентов, n (%)
ОПП отсутствовало	42 (57,6)
ОПП	31 (42,4)
в том числе:	
- 1-я стадия	27 (37,0)
- 2-я стадия	2 (2,7)
- 3-я стадия	2 (2,7)

Таблица 2 – Клинические данные групп пациентов

Показатель	Группа К (n=42)	Группа ОПП (n=31)	Значимость различий ¹⁾
Возраст, лет	55,46 \pm 12,08	60,05 \pm 13,1	$p=0,042$
Пол, м/ж	37/5	27/4	$p=0,817^{2)}$
Площадь тела, м ²	1,96 (1,82-2,09)	2,01 (1,87-2,1)	$p=0,297$
Индекс массы тела, кг/м ²	27,53 (24,62-30,54)	28,41 (26,89-32,08)	$p=0,253$
Сахарный диабет, да/нет	3/39	9/22	$p=0,03^{2)}$
ХБП, да/нет	9/33	15/16	$p=0,03^{2)}$
ИБС, да/нет	28/14	22/9	$p=0,892^{2)}$
АГ, да/нет	28/14	24/7	$p=0,459^{2)}$

Примечание: ¹⁾ – критерий Манна-Уитни для независимых выборок; ²⁾ – критерий Хи-квадрат Пирсона.

Анализ показателей клеточного состава крови выявил, что группы не различались между собой по исходному уровню лейкоцитов ($p=0,682$), но группа ОПП имела статистически значимо более низкие значения эритроцитов и гемоглобина ($p=0,007$) (табл. 4).

Анализ динамики исследуемых показателей выявил, что на всех этапах исследования в группах ОПП и К статистически значимо различались между собой по уровням сывороточного креатинина, а также по мНГАЛ (табл. 5).

Необходимо подчеркнуть, что в группе ОПП отмечался максимальный рост мНГАЛ ($p=0,001$) в первые 12 часов после операции с последующим его снижением, но сохранением статистически значимого повышения в сравнении с группой К (рис. 1). К концу периода наблюдения у всех пациентов произошло статистически значимое увеличение СРБ, по уровню которого группы существенно не различались между собой. Кроме того, обе группы демонстрируют схожее статистически значимое повышение уровня лейкоцитов ($p=0,001$) в течение всего послеоперационного периода наблюдения (48 часов).

В ходе исследования был выполнен расчет и оценка динамики индексируемых показателей мНГАЛ (табл. 6). В результате установлено, что на всех этапах исследования индексируемые уровни мНГАЛ статистически значимо различались

между группами, что позволяет рассматривать их как возможные диагностические критерии ОПП.

С целью определения диагностической значимости исследуемых параметров в выявлении ОПП в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов был проведен ROC анализ изучаемых маркеров (табл. 7).

Было установлено, что наиболее высокую диагностическую значимость в выявлении ОПП имеют креатинин сыворотки и мНГАЛ, причем в первые 12 часов после операции лучше себя показал мНГАЛ, имея наибольшую площадь под ROC кривой.

Кроме того, был выполнен ROC анализ индексируемых уровней мНГАЛ (табл. 8). В результате установлено, что в раннем послеоперационном периоде (до 12 часов после кардиохирургической операции) индексируемый показатель мНГАЛ/Лейкоциты продемонстрировал лучшую диагностическую способность среди прочих индексируемых показателей, а также лучше, чем у мНГАЛ в виде мономаркера.

С использованием индекса Юдена было проведено определение пороговых значений исследуемых показателей (табл. 9, 10).

Обсуждение

Современный консенсус по диагностике и стратификации ОПП основан на двух критериях:

Таблица 3 – Исходные биохимические показатели

Показатель	Группа К	Группа ОПП	Значимость различий ¹⁾
АСТ, ед/л	24,2 (18,6-31,58)	25,6 (17,15-33,2)	$p=0,669$
АЛТ, ед/л	23,7 (18,03-35,48)	28,85 (19-38,48)	$p=0,31$
Мочевина, ммоль/л	5,85 (5,03-7,65)	6,8 (5,45-8,78)	$p=0,085$
Креатинин, мкмоль/л	88,25 (73,9-97,88)	96,8 (83,6-116,4)	$p=0,01$
С реактивный белок, мг/л	3,37 (1,8-6,83)	4,1 (1,25-8,17)	$p=0,932$
Общий билирубин, мкмоль/л	13,6 (8,93-19,1)	12,9 (9,45-19,38)	$p=0,924$
Общий белок, г/л	66,8 (63,5-69,5)	61,3 (49,2-65,53)	$p=0,001$
рСКФ-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	79,14 (69,39-94,47)	67,34 (56,74-81,51)	$p=0,006$
мНГАЛ, нг/мл	6,8 (5,1-11,8)	10,8 (6,2-27,3)	$p=0,033$

Примечание: ¹⁾ – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 4 – Исходные показатели клеточного состава крови

Показатель	Группа К	Группа ОПП	Значимость различий ¹⁾
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,7 (5,5-8,6)	6,5 (5,55-7,75)	$p=0,682$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,89 (4,39-5,08)	4,42 (3,88-4,91)	$p=0,007$
Гемоглобин, г/л	147 (132-154)	128 (120-147)	$p=0,007$

Примечание: ¹⁾ – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 5 – Динамика биохимических и гематологических показателей в течение 48 часов после кардиохирургической операции

Показатель	Группа К	Группа ОПП	Значимость различий ¹⁾
Точка T1			
мНГАЛ, нг/мл	12,25 (4,28-25,65)	159,7 (19,7-710,0)	p=0,001
Креатинин, мкмоль/л	89,39 (74,53-100,6)	114,9 (92,4-148,0)	p=0,001
С реактивный белок, мг/л	6,1 (1,65-19,2)	4,85 (2,52-15,9)	p=0,936
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	13,7 (11,9-15,9)	13,9 (10,5-16,6)	p=0,884
Точка T2			
мНГАЛ, нг/мл	14,6 (6,1-19,7)	48,6 (25,2-120,4)	p=0,001
Креатинин, мкмоль/л	86,0 (76,8-99,73)	132,3 (115,4-171,2)	p=0,001
С реактивный белок, мг/л	11,4 (5,15-54,75)	55,27 (7,1-84,1)	p=0,092
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	14,65 (12,43-16,75)	14,55 (13,05-16,58)	p=0,849
Точка T3			
мНГАЛ, нг/мл	15,1 (6,7-27,05)	41,3 (16,63-63,48)	p=0,003
Креатинин, мкмоль/л	82,3 (67,8-99,7)	130,9 (105,5-190,1)	p=0,001
С реактивный белок, мг/л	54,2 (41,76-91,1)	63,0 (39,33-86,99)	p=0,939
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	13,15 (10,28-14,78)	14,75 (12,6-17,48)	p=0,032

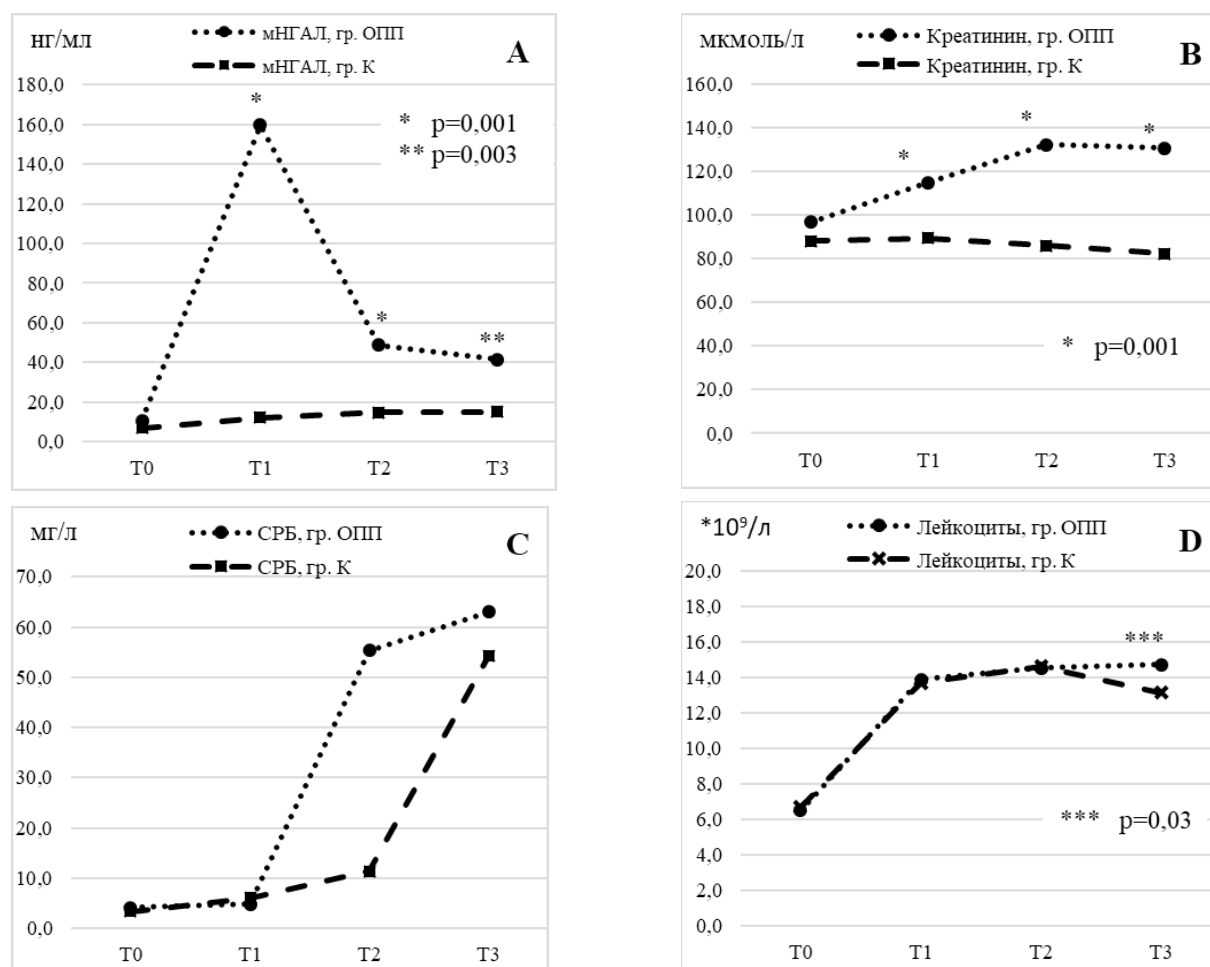
Примечание: ¹⁾ – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Рисунок 1 – Динамика мНГАЛ (А), креатинина (В), СРБ (С) и лейкоцитов крови (Д) в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 6 – Динамика индексированных уровней мНГАЛ в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Группа К	Группа ОПП	Значимость различий ¹⁾
Точка Т1			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,14 (0,06-0,32)	1,02 (0,16-5,33)	p=0,001
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	1,85 (0,63-3,62)	21,2 (2,69-166,64)	p=0,001
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	1,33 (0,74-1,44)	15,5 (1,92-56,13)	p=0,001
Точка Т2			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,17 (0,08-0,24)	0,37 (0,17-0,81)	p=0,001
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	0,89 (0,2-1,71)	1,46 (0,62-5,73)	p=0,022
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	0,94 (0,41-1,52)	4,47 (1,92-7,08)	p=0,001
Точка Т3			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,17 (0,07-0,33)	0,33 (0,16-0,51)	p=0,047
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	0,22 (0,1-0,47)	0,52 (0,24-0,79)	p=0,012
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	1,03 (0,5-2,12)	2,67 (1,09-4,98)	p=0,01

Примечание: ¹⁾ – критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

Таблица 7 – Диагностическая значимость показателей крови и мочи в послеоперационном периоде

Показатель	AUC	95% ДИ	p
Точка Т1			
мНГАЛ, нг/мл	0,849	0,761-0,937	0,001
Креатинин, мкмоль/л	0,817	0,717-0,917	0,001
С реактивный белок, мг/л	0,494	0,351-0,638	0,936
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	0,486	0,297-0,676	0,884
Точка Т2			
мНГАЛ, нг/мл	0,807	0,695-0,919	0,001
Креатинин, мкмоль/л	0,925	0,855-0,995	0,001
С реактивный белок, мг/л	0,624	0,481-0,768	0,092
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	0,513	0,375-0,652	0,849
Точка Т3			
мНГАЛ, нг/мл	0,719	0,589-0,848	0,003
Креатинин, мкмоль/л	0,896	0,815-0,977	0,001
С реактивный белок, мг/л	0,506	0,354-0,658	0,939
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	0,655	0,520-0,790	0,032

уровне сывороточного креатинина и величине диуреза [10]. И хотя сывороточный креатинин в силу своей относительно стабильной скорости генерации и выведения, а также доступности в лабораторной диагностике является практически «золотым стандартом» для диагностики ОПП и ХБП, но его все же не стоит расценивать как прямой маркер повреждения почек [13]. Данную версию подтверждает теория «горящего леса» японских исследователей, из которой следует, что креатинин и скорость клубочковой фильтрации являются лишь маркерами уменьшения числа функционирующих нефронов, в то время как

НГАЛ является индикатором степени повреждения почек [14]. В нашем исследовании мы установили, что в первые 12-24 часа после воздействия на почки патологических факторов кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения (обширная хирургическая травма тканей, синдром системного воспалительного ответа, ишемия/реперфузия, гипо/гипероксия, гипотония, нарушение коллоидно-осмотического давления, гемолиз и пр.) диагностическая ценность сывороточного креатинина была достаточно высокая (AUC_{T1} 0,817, p=0,001), но уступала другому маркеру ОПП – мочевого НГАЛ (AUC_{T1}

Таблица 8 – Диагностическая значимость индексируемых значений мНГАЛ в послеоперационном периоде

Показатель	AUC	95% ДИ	p
Точка T1			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,800	0,696-0,903	0,001
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	0,790	0,681-0,900	0,001
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	0,920	0,833-1,000	0,001
Точка T2			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,739	0,610-0,868	0,001
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	0,675	0,538-0,812	0,022
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	0,819	0,705-0,933	0,001
Точка T3			
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	0,654	0,509-0,798	0,047
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	0,703	0,562-0,844	0,012
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	0,699	0,558-0,839	0,01

Таблица 9 – Пороговые значения исследуемых показателей в период 12-48 часов после кардиохирургической операции¹⁾

Показатель	Пороговые значения	Se, %	Sp, %	J
Точка T1				
мНГАЛ, нг/мл	>48,2	67,74	88,1	0,56
Креатинин, мкмоль/л	>103,7	70,97	85,71	0,57
С реактивный белок, мг/л	>4,2	48,15	63,16	0,11
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	>9,5	21,05	100,0	0,21
Точка T2				
мНГАЛ, нг/мл	>32,0	70,37	89,19	0,60
Креатинин, мкмоль/л	>102,2	87,1	92,5	0,80
С реактивный белок, мг/л	>15,7	70,37	62,16	0,33
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	>13,0	76,67	37,5	0,14
Точка T3				
мНГАЛ, нг/мл	>21,0	71,43	70,27	0,42
Креатинин, мкмоль/л	>114,7	70,37	97,44	0,68
С реактивный белок, мг/л	>57,7	61,54	54,55	0,16
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	>15,0	50,0	78,95	0,29

Примечание: ¹⁾ Se – чувствительность, Sp – специфичность, J – индекс Юдена.

0,849, p=0,001). С течением времени после окончания операции диагностическая значимость мНГАЛ снижается и соответственно повышается для сывороточного креатинина.

Следующим исследованным нами потенциальным маркером развития ОПП был СРБ. Ассоциация между повышенными уровнями СРБ и ОПП была ранее выявлена при развитии контраст-индуцированной ОПП (СРБ более 16,10 мг/л: ОШ 6,51; 95% ДИ 1,26-33,61) [14], а также у пациентов после выполнения кардиохирургических операций (СРБ более 8,2 мг/л: ОШ 2,16, 95% ДИ 1,67-2,79) [15]. Тем не менее в нашем исследовании уровни СРБ в течение 12-48 часов после операции продемонстрировали низкое диагностическое качество маркера (AUC T1-T3 0,494-0,624, p>0,05).

Еще одним диагностическим фактором развития ОПП может быть уровень лейкоцитов, т.к. их приток и активация (в частности нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и пр.) в тканях почек, подвергшихся воздействию пато-

Таблица 10 – Пороговые значения индексированных уровней мНГАЛ в период 12-48 часов после кардиохирургической операции¹⁾

Показатель	Пороговые значения	Se, %	Sp, %	J
Точка T1				
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	>0,79	58,06	95,24	0,53
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	>3,15	74,07	76,32	0,50
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	>5,5	73,68	94,74	0,79
Точка T2				
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	>0,24	66,67	80,0	0,47
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	>1,22	56,0	70,59	0,27
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	>1,84	80,77	85,71	0,66
Точка T3				
мНГАЛ/Креатинин, мкг/мкмоль	>0,33	50,0	80,0	0,30
мНГАЛ/СРБ, мкг/мг	>0,42	60,87	76,67	0,38
мНГАЛ/Лейкоциты, мкг/1*10 ⁹ клеток	>1,84	68,0	70,59	0,39

Примечание: ¹⁾ Se – чувствительность, Sp – специфичность, J – индекс Юдена.

Таблица 11 – Диагностические критерии исследуемых маркеров ОПП в раннем послеоперационном периоде¹⁾

Показатель	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-
Точка T1				
Креатинин >103,7 мкмоль/л	78,6	80,0	4,97	0,34
мНГАЛ > 48,2 нг/мл	80,8	78,7	5,67	0,37
мНГАЛ/Лейкоциты >5,5 мкг/1*10 ⁹ кл	93,3	78,3	14,0	0,28
Точка T2				
Креатинин >102,2 мкмоль/л	90,0	90,2	11,61	0,14
мНГАЛ > 32,0 нг/мл	82,6	80,5	6,51	0,33
мНГАЛ/Лейкоциты >1,84 мкг/1*10 ⁹ кл	80,8	85,7	5,65	0,22

Примечание: ¹⁾ PPV – предсказательная ценность положительного результата; NPV – предсказательная ценность отрицательного результата; LR+ – отношение правдоподобия положительного результата; LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата.

логического фактора, могут приводить к нарушению локального тканевого кровотока и вызывать гибель клеток почечной паренхимы [16]. Так, ранее установлено, что у пациентов отделения интенсивной терапии повышение уровня лейкоцитов более $16,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ассоциируется с развитием ОПП (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,80-3,71, $p < 0,001$) [17]. В нашем исследовании уровень лейкоцитов после операции показал низкие значения индекса Юдена ($J_{T1-T3} = 0,14-0,29$), что говорит о недостаточной чувствительности или специфичности маркера в диагностике ОПП.

Часто для повышения диагностических возможностей применяются дополнительные приемы, например, использование «панелей»

маркеров или расчет индексов показателей [18]. В нашем исследовании был выполнен расчет индексов, которые характеризуют отношение уровня мНГАЛ к уровням сывороточного креатинина, СРБ и количества лейкоцитов. Анализ данных индексов выявил, что на протяжении всего исследования их значения статистически значимо различаются между исследуемыми группами, но наиболее существенные различия выявлены по индексу мНГАЛ/Лейкоциты. С использованием ROC анализа установлено, что среди всех исследуемых маркеров индекс мНГАЛ/Лейкоциты обладает самыми высокими показателями диагностической значимости среди анализируемых индексированных параметров (в первые 12 часов

после кардиохирургической операции: AUC_{T1} 0,920, $p=0,001$), а также превосходит диагностическую значимость мНГАЛ в период до 24 часов после операции.

Анализ оптимальных пороговых значений исследуемых маркеров ОПП выявил, что мНГАЛ и мНГАЛ/Лейкоциты обладают более высокой предсказательной ценностью положительного результата, чем традиционный маркер ОПП креатинин, а также большим уровнем отношения правдоподобия положительного результата, тем самым увеличивая послетестовую вероятность обнаружения ОПП в сроки до 12 часов после выполнения операции (табл. 11).

Заключение

Диагностические способности мочевого НГАЛ в выявлении ОПП в ранние сроки после выполнения кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения превосходят возможности традиционно используемого для этого сывороточного креатинина. Для повышения эффективности диагностики ОПП в раннем послеоперационном периоде возможно применение индексированных показателей, например, такого как отношение мНГАЛ к уровню лейкоцитов крови пациентов.

Благодарности: выражаю особую благодарность за ценные советы при подготовке и проведении исследования моему научному руководителю, д.м.н. Л.Г. Шестаковой (зав. отделением экстракорпорального кровообращения), а также благодарность за оказанную помощь сотрудникам лаборатории хирургии сердца (зав. лабораторией профессор, д.м.н., академик НАН Республики Беларусь Ю.П. Островский), клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией, к.м.н. М.Г. Колядко) и отделения анестезиологии и реанимации №2 (зав. отделением А.В. Валентюкевич) РНПЦ «Кардиология».

Acknowledgements: I express my deep gratitude to my scientific supervisor Doctor of Medical Sciences L.G. Shestakova (head of the department of extracorporeal circulation) for her valuable pieces of advice while preparing for and conducting scientific research. I am also thankful for the rendered assistance to the staff members of the cardiac surgery laboratory (headed by Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Belarusian Academy of Sciences Y.P. Ostrovskiy),

of the clinicodiagnostic laboratory (headed by Candidate of Medical Sciences M.G. Kolyadko) and department of anesthesiology and resuscitation No.2 (headed by A.B. Valentyukevich) of the Republican Research Center «Cardiology».

Источник финансирования исследования: научно-исследовательская работа «Разработать и внедрить технологию дифференцированного лечения острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде на основе использования маркеров повреждения почек у пациентов после трансплантации сердца и выполнения реконструктивных операций на сердце» (№ ГР 20115318) в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина».

Sources of research financing: The research «To develop and introduce into practice the technology of differentiated treatment for acute kidney failure in the early postoperative period based on the use of kidney injury markers in patients after cardiac transplantation and performing reconstructive surgical interventions on the heart» (№ GR 201 153 18) was conducted within the frames of the State Research Program (GPN) «New technologies of diagnosing and treatment», subprogram «Transplantology and regenerative medicine».

Литература

1. Srisawat, N. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury / N. Srisawat, J. A. Kellum // Crit. Care Clin. – 2020 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 125–140.
2. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E. A. J. Hoste [et al.] // Intensive Care Med. – 2015 Aug. – Vol. 41, N 8. – P. 1411–1423.
3. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // JAMA. – 2005 Aug. – Vol. 294, N 7. – P. 813–818.
4. Томилина, Н. А. Острая почечная недостаточность / Н. А. Томилина, О. Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 4–20.
5. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience / R. L. Mehta [et al.] // Kidney Int. – 2004 Oct. – Vol. 66, N 4. – P. 1613–1621.
6. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL / L. Cai [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. 2229–2235.
7. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease / E. Castillo-Rodriguez [et al.] // Nephron. – 2017. – Vol. 136, N 4. – P. 263–267.
8. Serum kidney injury molecule 1 and $\beta 2$ -microglobulin

perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes / M. Colombo [et al.] // *Diabetologia*. – 2019 Jan. – Vol. 62, N 1. – P. 156–168.

9. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin - A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children / I. Jagadesan [et al.] // *Indian J. Nephrol.* – 2019 Sep-Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 340–344.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* – 2012 Mar. – Vol. 2, N 1. – P. 1–138.
11. ARCHITECT Urine NGAL [Electronic resource] / Abbott Laboratories. – Mode of access: https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL_ARC.pdf. – Date of access: 08.04.2021.
12. Kallner, A. Laboratory statistics: methods in chemistry and health science / A. Kallner. – 2nd ed. – [S.l.] : Elsevier, 2018.
13. Waikar, S. S. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? / S. S. Waikar, R. A. Betensky, J. V. Bonventre // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009 Nov. – Vol.

24, N 11. – P. 3263–3265.

14. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention / Y. Liu [et al.] // *J. Nephrol.* – 2012 May-Jun. – Vol. 25, N 3. – P. 332–340.
15. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting / S. S. Han [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017 Sep. – Vol. 104, N 3. – P. 804–810.
16. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy / R. W. Schrier [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004 Jul. – Vol. 114, N 1. – P. 5–14.
17. U-Shape Relationship of White Blood Cells with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Patients / S. S. Han [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2014 Mar. – Vol. 232, N 3. – P. 177–185.
18. Biomarkers and in vitro strategies for nephrotoxicity and renal disease assessment / S. Soares [et al.] // *Nephrol. Renal. Dis.* – 2020. – Vol. 5, N 1.

Поступила 01.03.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

References

1. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):125-140. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.010.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Roos C, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug;294(7):813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813
4. Tomilina NA, Podkorytova OL. Acute renal failure. *Nefrologiia Dializ.* 2009;11(1):4-20. (In Russ.)
5. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1613-21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x
6. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2229-35. doi: 10.2215/CJN.00980110
7. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2017;136(4):263-7. doi: 10.1159/000447649
8. Colombo M, Looker HC, Farran B, Hess S, Groop L, Palmer CNA, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β_2 -microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019 Jan;62(1):156-168. doi: 10.1007/s00125-018-4741-9
9. Jagadesan I, Agarwal I, Chaturvedi S, Jose A, Sahni RD, Fleming JJ. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated

Lipocalin - A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children. *Indian J Nephrol.* 2019 Sep-Oct;29(5):340-344. doi: 10.4103/ijn.IJN_276_18

10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 Mar;2(1):1-38. doi: 10.1038/kisup.2012.6
11. Abbott Laboratories. ARCHITECT Urine NGAL. Available from: https://www.ilexmedical.com/files/PDF/NGAL_ARC.pdf. [Accessed 08th Apr 2021].
12. Kallner A. Laboratory statistics: methods in chemistry and health science. 2nd ed. [S.l.]: Elsevier; 2018.
13. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Nov;24(11):3263-5. doi: 10.1093/ndt/gfp428
14. Liu Y, Tan N, Zhou Y-L, Chen Y-Y, Chen J-Y, Chen J, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):332-40. doi: 10.5301/jn.5000007
15. Han SS, Kim DK, Kim S, Chin HJ, Chae D-W, Na KY. C-Reactive Protein Predicts Acute Kidney Injury and Death After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2017 Sep;104(3):804-810. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.075
16. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004 Jul;114(1):5-14. doi: 10.1172/JCI22353
17. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Kim K-il, Chin HJ, et al. U-Shape Relationship of White Blood Cells with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Patients. *Tohoku J Exp Med.* 2014 Mar;232(3):177-85. doi: 10.1620/tjem.232.177
18. Soares S, Souza LCR, Cronin MT, Waaga-Gasser AM, Grossi MF, Franco GR, et al. Biomarkers and in vitro strategies for nephrotoxicity and renal disease assessment. *Nephrol Renal Dis.* 2020;5(1). doi: 10.15761/NRD.1000162

Submitted 01.03.2021

Accepted 15.04.2021

Сведения об авторах:

Крачак Д.И. – врач-кардиохирург (перфузиолог), отделение кардиохирургии, Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-4449>.

Information about authors:

Krachak D.I. – cardiac surgeon, department of cardiac surgery, Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-4449>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220004, г. Минск, ул. Заславская, 25-442. E-mail: perfus@tut.by – Крачак Дмитрий Иосифович.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 220004, Minsk, 25-442 Zaslavskaya str. E-mail: perfus@tut.by – Dmitry I. Krachak.*