

# Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек и без него при коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое ретроспективное исследование

## Для корреспонденции:

Станислав Александрович  
Сергеев, faustas@mail.ru

Поступила в редакцию  
24 апреля 2023 г. Исправлена  
27 ноября 2023 г. Принята  
к печати 28 ноября 2023 г.

## Цитировать:

Сергеев С.А., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Непомнящих В.А. Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек и без него при коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое ретроспективное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(4):89-97. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-89-97>

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ORCID

С.А. Сергеев, <https://orcid.org/0000-0001-8166-9424>  
В.В. Ломиворотов, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

© Сергеев С.А., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Непомнящих В.А., 2023



## С.А. Сергеев, В.В. Ломиворотов, В.Н. Ломиворотов, В.А. Непомнящих

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Острое повреждение почек развивается в 30–45 % случаев при коррекции врожденных пороков сердца у детей, увеличивает период пребывания пациентов в послеоперационной палате и общее время госпитализации. Используемый для выявления осложнения прирост уровня креатинина в послеоперационном периоде имеет ограничения, поскольку его значительные изменения происходят после утраты более 50 % экскреторной функции почек. Также у детей уровень креатинина зависит от количества мышечной массы, сердечного выброса и других факторов, которые особенно различаются у детей младшего возраста, что затрудняет раннюю диагностику. В недавних исследованиях изучались биомаркеры в качестве потенциальных предикторов кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек на ранних стадиях после коррекции врожденных пороков сердца у детей. **Цель.** Оценить тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) мочи в качестве предиктора кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года при коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

**Методы.** В одноцентровое ретроспективное исследование включили 150 пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года, оперированных в условиях искусственного кровообращения по поводу врожденных пороков сердца. Исследуемую группу составили пациенты с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек (1-я группа, n = 52), контрольную группу — больные без осложнения (2-я группа, n = 98). Для минимизации систематических ошибок и достижения сопоставимости групп выполнили псевдорандомизацию (n = 52 в обеих группах). Сравнивали дооперационные, интраоперационные и послеоперационные параметры и характеристики.

**Результаты.** Пациенты не различались по базовым и демографическим характеристикам. Кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек диагностировано у 34,6 % больных, из них у 67,4 % (n = 35) — стадия 1, у 28,8 % (n = 15) — стадия 2 и у 3,8 % (n = 2) — стадия 3. Результаты регрессионного анализа демонстрируют снижение кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек на 24 % и увеличение на 9 и 16 % соответственно при росте уровня креатинина на 1 мкмоль/л исходно и на 3-е и 4-е сут. У пациентов мужского пола вероятность развития осложнения меньше на 76 %. Статистически значимого различия в уровне тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 в двух группах не выявили.

**Заключение.** Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 мочи у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года, оперированных в условиях искусственного кровообращения, не продемонстрировал предиктивной способности в ранней диагностике кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца; искусственное кровообращение; острое повреждение почек; тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

## Введение

Острое повреждение почек (ОПП) развивается в 30–45 % случаев после коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) у детей [1; 2]. Тяжесть кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек (КХ-ОПП) варьирует от бессимптомного повышения биохимических маркеров повреждения почек до состояний, требующих заместительной почечной терапии, что влияет на срок пребывания пациентов в отделении реанимации и послеоперационную летальность [3; 4]. В последнее время многие авторы сосредоточены на изучении ранних биомаркеров для прогнозирования этого осложнения, выявление которых имеет решающее значение для улучшения клинических результатов [5–7].

Использование традиционных биомаркеров повреждения почек, таких как сывороточный креатинин, имеет ограничения: показатель повышается после утраты почечной тканью функции на 50 % и более и имеет пик роста на 1–3-й дни после кардиохирургического вмешательства.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (англ. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) мочи — маркер острого повреждения почек, рост которого отмечается уже через 4 ч при коррекции ВПС [8]. Согласно исследованиям у взрослых и детей, комбинация TIMP-2 с белком 7, связывающим инсулиноподобный фактор роста (англ. Insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7), может быть полезной для выявления пациентов с риском ОПП и уже развившимся тяжелым повреждением [9–12]. У взрослых больных в критическом состоянии уровень [TIMP-2]:[IGFBP7] связан с тяжестью ОПП на всех трех стадиях [10] и указывает на развитие осложнения задолго до начала клинических проявлений, таких как азотемия и олигурия [9]. В отдельности [TIMP-2] и [IGFBP7] также могут быть использованы для выявления тяжелого ОПП у взрослых [13] и детей [14] в критическом состоянии. Понимание патофизиологии КХ-ОПП, ранняя диагностика, прогнозирование течения и определение вероятных исходов будут способствовать уменьшению тяжести проявления осложнения и снижению его распространенности.

Цель исследования — оценить TIMP-2 мочи в качестве предиктора КХ-ОПП у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года при коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения.

## Методы

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 150 пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года, оперированных в условиях искусствен-

ного кровообращения в кардиохирургическом отделении врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск) с февраля 2017 г. по октябрь 2018 г. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (протокол № 2 от 03.02.2017 г.).

Диагноз ОПП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO (англ. Kidney disease: Improving global outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) [15] в зависимости от значимого изменения уровня креатинина, который определяли до операции и в течение 4 сут. после нее. Темп диуреза для выявления и оценки тяжести ОПП не учитывали, так как после кардиохирургических вмешательств в большинстве случаев проводили модифицированную ультрафильтрацию и в послеоперационном периоде все пациенты получали внутривенную инфузию лазикса в дозе от 0,05 до 0,5 мг/кг/ч.

Исследуемую группу составили пациенты с развитием ОПП (1-я группа, n = 52), контрольную группу — больные без ОПП (2-я группа, n = 98). Критерии включения: наличие ВПС, возраст от 1 месяца до 1 года. Критерии невключения: возраст менее 1 месяца и старше 1 года, ОПП в анамнезе, вентиляторная и кардиотоническая поддержка перед операцией, повторное вмешательство у пациента, ранее включенного в исследование, отказ от участия в исследовании.

Образцы мочи собирали через 6 ч после окончания искусственного кровообращения в пластиковые контейнеры, немедленно замораживали и хранили при температуре –80 °С. Уровень TIMP-2 мочи определяли с помощью тест-системы Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Миннеаполис, США) на приборе Multiskan FC (Thermo Scientific, Уолтем, США). Вазоактивный инотропный индекс (англ. Vasoactive Inotropic Score, VIS) рассчитывали по формуле:

$$VIS = \text{инотропный индекс (допамин (мкг/кг/мин))} + \text{добутамин (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{эпинефрин (мкг/кг/мин)} + 10 \times \text{милринон (мкг/кг/мин)} + 10\,000 \times \text{вазопрессин (Ед/кг/мин)} + 100 \times \text{норэпинефрин (мкг/кг/мин)} [16].$$

Анестезиологическое обеспечение операций проводили согласно принятым в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина протоколам. В соответствии с индивидуальным операционным риском летальности (англ. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1, RACHS-1) [17] пациентов разделили на 6 групп.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistics 26 (IBM, Армонк, США). Проверку гипотезы о нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При распределении, близком к нормальному, переменные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR); качественные переменные представлены в виде чисел n (%). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, для сравнения долей — критерий хи-квадрат Пирсона с коррекцией непрерывности Йейтса. Для выявления возможных факторов риска КХ-ОПП использовали методы регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для обеспечения максимальной сопоставимости двух групп и минимизации систематических ошибок выполнили псевдорандомизацию. Вероятность лечения (propensity score) оценивали с помощью логистической регрессии с объясняющими переменными: возраст, индивидуальный операционный риск летальности, катетеризация в рентгеноперационной перед оперативным лечением и после него, продолжительность искусственного кровообращения, окклюзии аорты, цианотический тип ВПС и повторная операция. Произвели сопоставление 1:1 методом поиска ближайшего соседа без возвращения с ограничением внутривидового расстояния (caliper) 0,1. После компенсации неравно-

мерного распределения конфаундеров получили сопоставимые по количеству группы пациентов ( $n = 52$  для обеих групп).

### Результаты

Базовые, демографические, предоперационные и интраоперационные характеристики пациентов представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Среди больных 1-й группы у 67,4 % ( $n = 35$ ) повреждение соответствовало стадии 1, у 28,8 % ( $n = 15$ ) — стадии 2 и у 3,8 % ( $n = 2$ ) — стадии 3. После сопоставления в группах не выявили значимых различий по возрасту, индивидуальному операционному риску летальности, числу проведенных предоперационных и послеоперационных исследований в рентгеноперационной, продолжительности искусственного кровообращения и окклюзии аорты. Количество пациентов с цианотическим ВПС и повторным вмешательством также значимо не различалось.

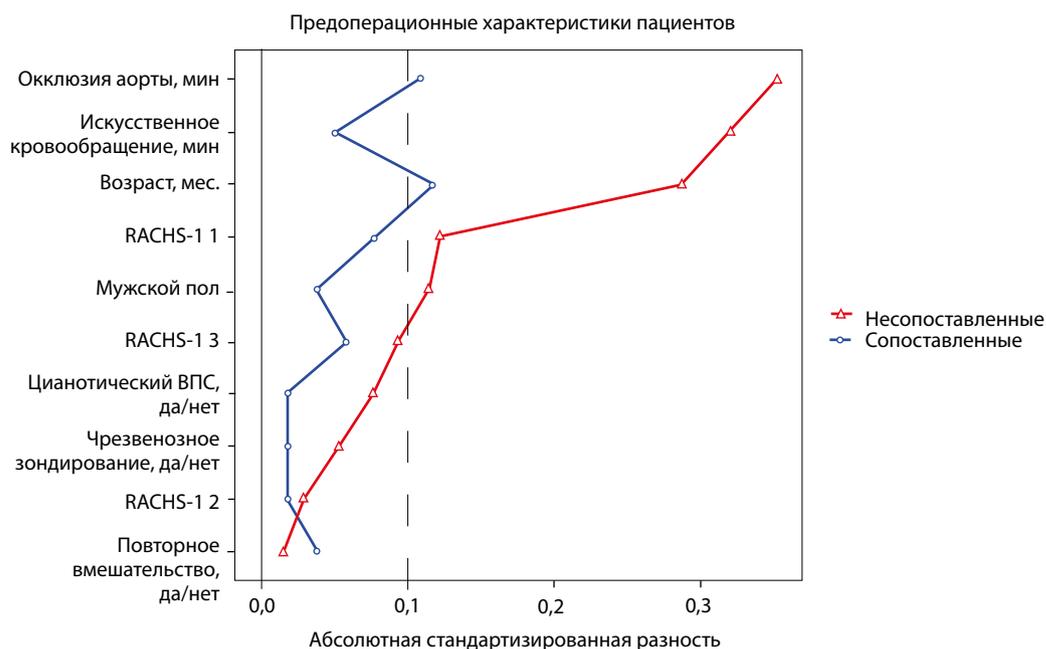
Статистически значимые различия продемонстрировали исходный уровень креатинина, который был меньше в 1-й группе ( $p = 0,003$ ), и доля лиц мужского пола с преобладанием во 2-й группе ( $p = 0,030$ ).

По данным послеоперационного периода (табл. 2), вазоактивный инотропный индекс на 1-е сут. после оперативного вмешательства был больше в 1-й группе. Значимо различался уровень креатинина в течение 4 сут. после коррекции ВПС: он также был выше у больных 1-й группы. Один пациент нуждался в заместительной почечной

Табл. 1. Базовые, демографические, предоперационные и интраоперационные характеристики пациентов

Показатель	Несопоставленная когорта			Сопоставленная когорта			
	Без КХ-ОПП, $n = 98$ (100 %)	КХ-ОПП, $n = 52$ (100 %)	АСР	Без КХ-ОПП, $n = 52$ (100 %)	КХ-ОПП, $n = 52$ (100 %)	АСР	
Мужской пол, n (%)	49 (50)	20 (38,5)	0,23	32 (61,5)	20 (38,5)	0,07	
Возраст, мес.	6 [5–8]	5 [3,0–8,5]	0,28	5 [3,0–6,5]	5 [3,0–8,5]	0,11	
RACHS-1, n (%)	1	29 (29,6)	9 (17,3)	0,32	10 (19,2)	9 (17,3)	0,2
	2	65 (66,3)	36 (69,2)	0,06	40 (76,9)	36 (69,2)	0,04
	3	4 (4,1)	7 (13,5)	0,27	2 (3,8)	7 (13,5)	0,16
Искусственное кровообращение, мин	41 [31–60]	53,5 [36,0–66,5]	0,32	47 [32–70]	53,5 [36,0–66,5]	0,05	
Окклюзия аорты, мин	16,5 [0–30]	23,5 [13,0–35,5]	0,35	23 [9–39]	23,5 [13,0–35,5]	0,11	
Цианотический ВПС, n (%)	16 (16,3)	12 (23,1)	0,18	13 (25)	12 (23,1)	0,04	
Повторное вмешательство, n (%)	6 (6,1)	4 (7,7)	0,05	2 (3,8)	4 (7,7)	0,14	
Чрезвенозное зондирование, n (%)	8 (8,2)	7 (13,5)	0,15	8 (15,4)	7 (13,5)	0,05	

Примечание. КХ-ОПП — кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек; АСР — абсолютная стандартизованная разность; RACHS-1 — англ. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1, индивидуальный операционный риск летальности; ВПС — врожденный порок сердца. Данные представлены как n (%) или как Me [Q1–Q3].



**Рис. 1.** Абсолютная стандартизированная разница до и после сопоставления в двух группах

*Примечание.* RACHS-1 — англ. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1, индивидуальный операционный риск летальности; ВПС — врожденный порок сердца.

терапии в виде перитонеального диализа, без статистически значимого различия при сравнении со 2-й группой. Статистически значимых различий в уровнях TIMP-2 в исследуемых группах не было.

Потенциальные предоперационные и интраоперационные факторы риска КХ-ОПП представлены в табл. 3. Для выявления возможных предикторов осложнения все данные, отраженные

в табл. 1 и 2, подвергли однофакторному регрессионному анализу. Показатели, для которых значение  $p$  было меньше 0,05, включили в многофакторную модель логистической регрессии. Для обеих моделей использовали сопоставленные данные.

Согласно результатам однофакторной логистической регрессии, вероятность развития ОПП у лиц мужского пола оказалась в 2,56 раза ниже (38,5 %

**Табл. 2.** Показатели послеоперационного периода

Показатель	Без КХ-ОПП, n = 52	КХ-ОПП, n = 52	p	
Креатинин, мкмоль/л	1 сут. после ИК	43,6 ± 9,6	52,4 ± 11,6	0,004 <sup>2</sup>
	2 сут. после ИК	50,1 ± 9,0	58,5 ± 12,7	0,002 <sup>2</sup>
	3 сут. после ИК	47 [42,0–56,5]	60,5 [51,0–71,5]	< 0,001 <sup>1</sup>
	4 сут. после ИК	48 [41,5–51,5]	68 [58,5–76,5]	< 0,001 <sup>1</sup>
Диурез (ИК), мл	60 [37,5–200,0]	90 [37,5–175,0]	0,680 <sup>1</sup>	
Диурез, мл/кг/ч	6 ч после ИК	6,1 [3,8–8,5]	6,9 [5,0–9,3]	0,180 <sup>1</sup>
	1 сут. после ИК	4,9 [4,0–5,6]	5 [4,1–6,2]	0,260 <sup>1</sup>
Вазоактивный инотропный индекс	6 ч после ИК	1,5 [0,00–4,25]	2,25 [0,50–6,62]	0,180 <sup>1</sup>
	1 сут. после ИК	0,25 [0–3]	1,5 [0,0–5,8]	0,043 <sup>1</sup>
МУФ (количество процедур), n (%)	38 (73,1)	41 (78,8)	0,640 <sup>3</sup>	
МУФ (количество ультрафильтрата), мл	400 [0–500]	400 [270–500]	0,600 <sup>1</sup>	
Искусственная вентиляция легких п/о, ч	19 [5,5–36,0]	21 [7–40]	0,580 <sup>1</sup>	
ЗПТ (перитонеальный диализ), n (%)	0	1 (1,9)	1,00 <sup>4</sup>	
Пребывание в ОРИТ п/о, дней	2 [1–3]	2,5 [1–4]	0,070 <sup>1</sup>	
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, нг/мл	2,98 [1,12–5,30]	2,6 [1,00–4,89]	0,530 <sup>1</sup>	

*Примечание.* КХ-ОПП — кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек; ИК — искусственное кровообращение; МУФ — модифицированная ультрафильтрация; п/о — после операции; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; <sup>1</sup> — критерий Манна – Уитни; <sup>2</sup> — Т-критерий Стьюдента; <sup>3</sup> — критерий хи-квадрат Пирсона с коррекцией непрерывности Йейтса; <sup>4</sup> — точный критерий Фишера. Данные представлены как n (%), M ± SD или как Me [Q1–Q3].

**Табл. 3.** Предоперационные и послеоперационные факторы риска кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Мужской пол	0,39 (0,17–0,86)	0,010	0,28 (0,10–0,76)	0,012
RACHS-1	1	0,9 (0,35–2,23)		
	2	1 (0,36–2,78)	1	
	3	3,88 (0,71–30,90)	0,142	
ИК, мин	1,003 (0,98–1,02)	0,700		
Окклюзия аорты, мин	1,004 (0,98–1,02)	0,726		
Креатинин, мкмоль/л	исходно	0,9 (0,84–0,96)	0,004	0,8 (0,71–0,89) < 0,001
	1 сут. после ИК	1,05 (1,01–1,09)	0,007	
	2 сут. после ИК	1,07 (1,03–1,12)	0,006	
	3 сут. после ИК	1,09 (1,04–1,14)	< 0,001	
	4 сут. после ИК	1,16 (1,10–1,24)	< 0,001	
Вазоактивный инотропный индекс, на 10 ед., 1 сут. после ИК	1,13 (1,01–1,28)	0,037		
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2, нг/мл	0,96 (0,82–1,11)	0,594		

*Примечание.* ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; RACHS-1 — англ. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1, индивидуальный операционный риск летальности; ИК — искусственное кровообращение.

против 61,5 % у пациентов женского пола;  $p = 0,02$ ). Рост уровня креатинина на 1 мкмоль/л увеличивает шансы развития ОПП в 0,9 раза или снижает вероятность на 10,6 %. Начиная с первых послеоперационных суток шансы на развитие ОПП при росте уровня креатинина на 1 мкмоль/л меняются на 1,05 (5,6 %), 1,07 (7,5 %), 1,09 (9,4 %) и 1,17 (16,9 %) к четвертым суткам соответственно. Увеличение вазоактивного инотропного индекса на 1 условную единицу меня-

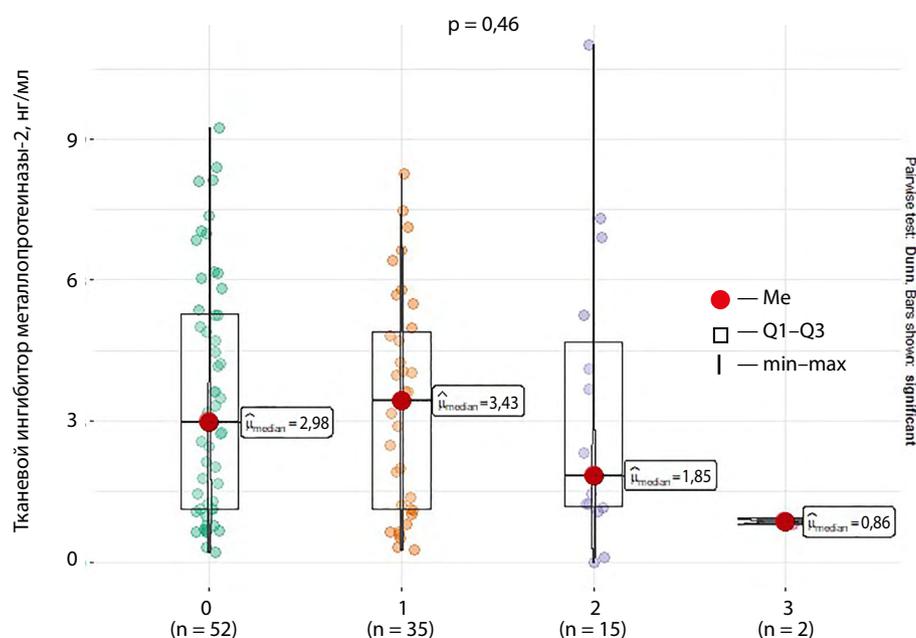
ет шансы на развитие ОПП в 1,12 раза (12,9 %). В результате многофакторного анализа статистически значимая взаимосвязь наблюдалась с половой принадлежностью и исходным уровнем креатинина.

При сравнении уровня TIMP-2 в четырех группах: без КХ-ОПП (2,98 [1,25–5,30]), с КХ-ОПП стадии 1 (3,43 [1,1–4,9]), с КХ-ОПП стадии 2 (1,85 [1,1–4,9]) и КХ-ОПП стадии 3 (0,86 [0,79–0,93]) — значимых различий не выявили ( $p = 0,460$ ) (рис. 2).

**Рис. 2.** Уровни тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 в группе без кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек и внутри группы с кардиохирургически ассоциированным острым повреждением почек

*Примечание.*

0 — группа без кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек; 1–3 — 1-я, 2-я, 3-я стадии кардиохирургически ассоциированного острого повреждения почек по критериям KDIGO соответственно.



## Обсуждение

Проанализировав TIMP-2 в качестве раннего маркера КХ-ОПП после коррекции ВПС у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, мы не выявили его значимой роли. Из 150 пациентов в нашем исследовании у 52 диагностировано ОПП по критериям KDIGO, что составляет 34,6 % и соотносится с данными других авторов [1; 2]. Частота развития ОПП после кардиохирургических вмешательств зависит от исходного фона оперированных больных и диагностических критериев, использованных в каждом исследовании [18; 19].

Время пребывания в палате реанимации в группах с КХ-ОПП и без него значимо не различалось, что не согласуется с результатами других работ [20–22], в которых выявлено более длительное пребывание пациентов с ОПП в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вазоактивный инотропный индекс на 1-е сут. после оперативного вмешательства был значительно больше в 1-й группе, что отражено в исследованиях КХ-ОПП у детей [18].

Диагноз ОПП устанавливали на основании изменения уровня сывороточного креатинина на 4-е сут. после оперативного вмешательства в соответствии со шкалой KDIGO. В исследовании, где проводили сравнение трех шкал у пациентов детского возраста после кардиохирургических вмешательств, сообщалось, что критерии pRIFLE (англ. pediatric RIFLE — Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease; Риск, повреждение, недостаточность, потеря функции, терминальная почечная недостаточность) оказались наиболее чувствительными для определения ОПП, тогда как критерии AKIN (англ. Acute Kidney Injury Network — Группа по изучению ОПП) — наиболее специфичными и позволили классифицировать пациентов с высоким риском [23]. Авторы пришли к выводу, что критерии KDIGO находятся между pRIFLE и AKIN с точки зрения чувствительности и специфичности.

Некоторые исследователи ставят под сомнение возможность использования [TIMP-2] и [IGFBP7] в качестве биомаркеров ОПП [9; 24], точная биологическая роль их до конца не изучена, поскольку оба белка способны индуцировать широкое разнообразие клеточных ответов [25], и потенциальное применение их в этой роли остается спорным [12; 23]. Ранее установлено влияние системного воспаления и диабета у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, на уровень [TIMP-2]·[IGFBP7], что подразумевает снижение эффективности этих биомаркеров в прогнозировании острого повреждения почек [23].

У новорожденных в критическом состоянии чаще развивается ОПП из-за таких факторов, как перинатальная асфиксия, тяжелый инфекционный процесс, искусственная вентиляция легких или использование нефротоксических препаратов [26; 27], и уровень смертности у новорожденных с ОПП значительно выше, чем у детей более старшего возраста [28]. По сравнению со стандартными клиническими критериями, используемыми у детей и взрослых, диагностика неонатального ОПП осложнена индивидуальными различиями в созревании почечной ткани у данной группы пациентов, из-за чего уровень креатинина в сыворотке крови и диурез не могут быть использованы в качестве предикторов [26].

## Ограничения

Ограничениями являются исходный дисбаланс между группами с КХ-ОПП и без него по клинико-демографическим характеристикам и индивидуальному операционному риску летальности, а также разница в полученных объемах выборок. С целью коррекции провели псевдорандомизацию.

## Заключение

TIMP-2 не продемонстрировал предиктивной способности в ранней диагностике КХ-ОПП у пациентов в возрасте от 1 месяца до 1 года после коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения.

## Список литературы / References

1. Krawczeski C.D., Woo J.G., Wang Y., Bennett M.R., Ma Q., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr.* 2011;158(6):1009-1155.e1. PMID: 21300375. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.12.057>
2. Parikh C.R., Devarajan P., Zappitelli M., Sint K., Thiessen-Philbrook H., Li S., Kim R.W., Koynar J.L., Coca S.G., Edelstein C.L., Shlipak M.G., Garg A.X., Krawczeski C.D.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1737-1747. PMID: 21836147; PMCID: PMC3171944. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111163>
3. Mehta R.H., Grab J.D., O'Brien S.M., Bridges C.R., Gammie J.S., Haan C.K., Ferguson T.B., Peterson E.D.; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(21):2208-2216. PMID: 17088458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573>
4. Rahmanian P.B., Filsoufi F., Castillo J.G., Zaku B., Chikwe J., Carpentier A., Adams D.H. Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and an analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery. *J Heart Valve Dis.* 2008;17(6):657-665. PMID: 19137798.

5. Waldherr S., Fichtner A., Beedgen B., Bruckner T., Schaefer F., Tönshoff B., Pöschl J., Westhoff T.H., Westhoff J.H. Urinary acute kidney injury biomarkers in very low-birth-weight infants on indomethacin for patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2019;85(5):678-686. PMID: 30745571. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0332-9>
6. Hanna M., Brophy P.D., Giannone P.J., Joshi M.S., Bauer J.A., RamachandraRao S. Early urinary biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;80(2):218-223. PMID: 27055185. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.70>
7. Ostermann M., McCullough P.A., Forni L.G., Bagshaw S.M., Joannidis M., Shi J., Kashani K., Honore P.M., Chawla L.S., Kellum J.A.; SAPPHERE Investigators. Kinetics of urinary cell cycle arrest markers for acute kidney injury following exposure to potential renal insults. *Crit Care Med.* 2018;46(3):375-383. PMID: 29189343; PMCID: PMC5821475. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002847>
8. Meersch M., Schmidt C., Van Aken H., Rossaint J., Gorlich D., Stege D., Malec E., Januszewska K., Zarbock A. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(10):e110865. PMID: 25343505; PMCID: PMC4208780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110865>
9. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T., Artigas A., Bagshaw S.M., Bell M., Bihorac A., Birkhahn R., Cely C.M., Chawla L.S., Davison D.L., Feldkamp T., Forni L.G., Gong M.N., Gunneron K.J., Haase M., Hackett J., Honore P.M., Hoste E.A.J., Joannes-Boyau O., Joannidis M., Kim P., Koynier J.L., Laskowitz D.T., Lissauer M.E., Marx G., McCullough P.A., Mulaney S., Ostermann M., Rimmelé T., Shapiro N.I., Shaw A.D., Shi J., Sprague A.M., Vincent J.-L., Vinsonneau C., Wagner L., Walker M.G., Wilkerson R.G., Zacharowski K., Kellum J.A. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R25. PMID: 23388612; PMCID: PMC4057242. <https://doi.org/10.1186/cc12503>
10. Hoste E.A., McCullough P.A., Kashani K., Chawla L.S., Joannidis M., Shaw A.D., Feldkamp T., Uettwiller-Geiger D.L., McCarthy P., Shi J., Walker M.G., Kellum J.A.; Sapphire Investigators. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2054-2061. PMID: 25237065; PMCID: PMC4209880. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu292>
11. Wetz A.J., Richardt E.M., Wand S., Kunze N., Schotola H., Quintel M., Bräuer A., Moerer O. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care.* 2015;19(1):3. PMID: 25560277; PMCID: PMC4310039. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0717-4>
12. Vijayan A., Faubel S., Askenazi D.J., Cerda J., Fissell W.H., Heung M., Humphreys B.D., Koynier J.L., Liu K.D., Mour G., Nolin T.D., Bihorac A.; American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19-28. PMID: 26948834; PMCID: PMC4921267. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
13. Yamashita T., Doi K., Hamasaki Y., Matsubara T., Ishii T., Yahagi N., Nangaku M., Noiri E. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(6):716. PMID: 25524453; PMCID: PMC4300076. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0716-5>
14. Bai Z., Fang F., Xu Z., Lu C., Wang X., Chen J., Pan J., Wang J., Li Y. Serum and urine FGF23 and IGFBP-7 for the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):192. PMID: 29907141; PMCID: PMC6004091. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1175-y>
15. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., Barsoum R.S., Burdman E.A., Goldstein S.L., Herzog C.A., Joannidis M., Kribben A., Levey A.S., MacLeod A.M., Mehta R.L., Murray P.T., Naicker S., Opal S.M., Schaefer F., Schetz M., Uchino S.; Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
16. Gaies M.G., Gurney J.G., Yen A.H., Napoli M.L., Gajarski R.J., Ohye R.G., Charpie J.R., Hirsch J.C. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):234-238. PMID: 19794327. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>
17. Jenkins K.J., Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(1):97-104. PMID: 12091814. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122311>
18. Tóth R., Breuer T., Cserép Z., Lex D., Fazekas L., Sápi E., Szatmári A., Gál J., Székely A. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1984-1990. PMID: 22226235. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.046>
19. Taylor M.L., Carmona F., Thiagarajan R.R., Westgate L., Ferguson M.A., del Nido P.J., Rajagopal S.K. Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):146-152. PMID: 23040323. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.008>
20. Selewski D.T., Cornell T.T., Heung M., Troost J.P., Ehrmann B.J., Lombel R.M., Blatt N.B., Luckritz K., Hieber S., Gajarski R., Kershaw D.B., Shanley T.P., Gipson D.S. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1481-1488. PMID: 25079008. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3391-8>
21. Zappitelli M., Moffett B.S., Hyder A., Goldstein S.L. Acute kidney injury in noncritically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):144-150. PMID: 20591815. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq375>
22. Rheault M.N., Zhang L., Selewski D.T., Kallash M., Tran C.L., Seamon M., Katsoufis C., Ashoor I., Hernandez J., Supemarkovina K., D'Alessandri-Silva C., DeJesus-Gonzalez N., Vasylyeva T.L., Formeck C., Woll C., Gbadegesin R., Geier P., Devarajan P., Carpenter S.L., Kerlin B.A., Smoyer W.E.; Midwest Pediatric Nephrology Consortium. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2110-2118. PMID: 26450933; PMCID: PMC4670770. <https://doi.org/10.2215/CJN.06620615>
23. Bell M., Larsson A., Venge P., Bellomo R., Martensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis Markers.* 2015;2015:158658. PMID: 25866432; PMCID: PMC4381987. <https://doi.org/10.1155/2015/158658>
24. Bihorac A., Chawla L.S., Shaw A.D., Al-Khafaji A., Davison D.L., Demuth G.E., Fitzgerald R., Gong M.N., Graham D.D.,

- Gunnerson K., Heung M., Jortani S., Kleerup E., Koyner J.L., Krell K., Letourneau J., Lissauer M., Miner J., Nguyen H.B., Ortega L.M., Self W.H., Sellman R., Shi J., Straseski J., Szalados J.E., Wilber S.T., Walker M.G., Wilson J., Wunderink R., Zimmerman J., Kellum J.A. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):932-939. PMID: 24559465. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>
25. Lameire N., Vanmassenhove J., Van Biesen W., Vanholder R. The cell cycle biomarkers: promising research, but do not oversell them. *Clin Kidney J.* 2016;9(3):353-358. PMID: 27274818; PMCID: PMC4886923. <https://doi.org/10.1093/cjk/sfw033>
26. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanna M.J., Askenazi D.J., Kent A.L. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* 2015;136(2):e463-e473. PMID: 26169430. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
27. Perico N., Askenazi D., Cortinovis M., Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(11):688-703. PMID: 30224767. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0054-y>
28. Chen J., Sun Y., Wang S., Dai X., Huang H., Bai Z., Li X., Wang J., Li Y. The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Res.* 2020;87(6):1052-1059. PMID: 31791043. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0698-8>

## Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in patients aged 1 month to 1 year with and without cardiac surgery-associated acute kidney injury in congenital heart disease surgery with cardiopulmonary bypass: a single-center retrospective study

Stanislav A. Sergeev, Vladimir V. Lomivorotov, Vladimir N. Lomivorotov, Valery A. Nepomniashchikh

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Stanislav A. Sergeev, [faustas@mail.ru](mailto:faustas@mail.ru)

### Abstract

**Introduction:** Acute kidney injury is a common complication of cardiac surgery after management of congenital heart defects. Cardiac surgery-associated acute kidney injury (CS-AKI) results in longer stays of patients in the intensive care unit and hospital. However, using an increase in postoperative creatinine as a means of detecting AKI has some limitations, since significant changes occur after the loss of more than 50% of renal function. In children, the creatinine level is influenced by various factors such as muscle mass, cardiac output, etc. These factors vary significantly among young children and complicate the early diagnosis of AKI. Recent studies have explored biomarkers as potential predictors for the early detection of CS-AKI after cardiac surgery for management of congenital heart disease in children.

**Objective:** To evaluate the urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2) as a predictor of CS-AKI following management of congenital heart defects in children aged 1 month to 1 year who underwent cardiopulmonary bypass.

**Methods:** A single-center retrospective study included patients aged 1 month to 1 year who underwent cardiopulmonary bypass for the correction of congenital heart defects. The groups were formed based on the presence of CS-AKI. The study group comprised of patients who had CS-AKI (group 1, n = 52), while those without CC-AKI constituted the control group (group 2, n = 98). To ensure minimal systematic errors and comparability between two groups, propensity score matching analysis was performed (52 patients in groups 1 and 2). Preoperative, intraoperative, and postoperative parameters and characteristics were compared.

**Results:** The results showed no differences in baseline or demographic characteristics between the patients. In the study group, 34.6% of patients were diagnosed with CS-AKI. Among them, 67.4% (n = 35) were stage 1, 28.8% (n = 15) were stage 2, and 3.8% (n = 2) were stage 3. The results of the regression analysis show a decrease by 24% and an increase by 9 and 16% in CS-AKI respectively, with an increase in creatinine levels by 1  $\mu\text{mol/l}$ , at baseline and on days 3 and 4. Additionally, male patients have a 76% lower likelihood to develop CS-AKI. It was observed that there was no significant difference in the tissue inhibitor of metalloprotease-2 levels between the groups with and without CS-AKI.

**Conclusion:** Urinary TIMP2 levels were found to be unable to predict the early onset of CS-AKI in congenital heart defect patients ages 1 month to 1 year who underwent cardiopulmonary bypass surgery.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Cardiac Surgical Procedures; Cardiopulmonary Bypass; Child; Heart Defects, Congenital; Retrospective Studies; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2

Received 24 April 2023. Revised 27 November 2023. Accepted 28 November 2023.

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution of the authors:** The authors contributed equally to this article.

**ORCID**

S.A. Sergeev, <https://orcid.org/0000-0001-8166-9424>

V.V. Lomivorotov, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

**Copyright:** © 2023 Sergeev et al.

**How to cite:** Sergeev S.A., Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N., Nepomniashchikh V.A. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in patients aged 1 month to 1 year with and without cardiac surgery-associated acute kidney injury in congenital heart disease surgery with cardiopulmonary bypass: a single-center retrospective study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(4):89-97. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-89-97>

