

© Н.Д.Савенкова, М.А.Чемоданова, Е.А.Панков, 2013
УДК 616.61-01-053.32

Н.Д. Савенкова¹, М.А. Чемоданова¹, Е.А. Панков¹

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova, M.A. Chemodanova, E.A. Pankov

ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы приведены особенности классификации, этиологии, клинических проявлений, результаты исследования биомаркеров повреждения (NGAL, IL-18, KIM-1) и биомаркеров функции (концентрация креатинина и цистатина С сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации), терапия и исход острого повреждения почек у детей.

Ключевые слова: острое повреждение почек, дети.

ABSTRACT

In the literature review there are features of classification, etiology and clinical manifestations, results of injury biomarkers study (NGAL, IL-18, KIM-1) and biomarkers of function (concentration of creatinine and serum cystatin C, glomerular filtration rate), treatment and outcome of acute kidney injury in children.

Key words: acute kidney injury, children.

Актуальность проблемы. Острое повреждение почек (ОПП) является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы ОПП у детей обусловлена многообразием причин развития и тяжестью ОПП с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) в детском возрасте [1–4].

Классификация ОПП у детей. Рабочей группой Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2000) введено более широкое, чем острая почечная недостаточность, понятие «острое повреждение почек», разработана классификация ОПП у взрослых. Терминология и классификация ОПП приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum и соавт. [5]. Классификация получила название RIFLE, образованная первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [5]. ОПП у взрослых считают быстрым (в течение 48 ч) снижением функции почек, которое определяется как нарастание абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более, относительное повышение концентрации сывороточного

креатинина, равное или более 50% (в 1,5 раза от базального уровня), или снижение объема мочи (документированная олигурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч) [5, 6].

В отличие от классификации RIFLE у взрослых, у детей в классификации p-RIFLE для оценки тяжести ОПП используются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч (табл. 1) [1].

Расчетная СКФ по Schwartz с учетом уровня креатинина сыворотки крови [7] и диуреза является стандартизированным показателем для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [1].

В отечественной нефрологии вопрос ОПП у детей и взрослых пациентов вынесен на обсуждение А.В. Смирновым и соавт. (2009) [8, 9].

Терминология ОПП у детей. В отечественной и зарубежной литературе используется терминология, представленная в табл. 2.

Эпидемиологические исследования ОПП у детей. В педиатрии исследованию распространенности ОПП посвящено много работ. Частота ОПП у детей, находящихся в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии, составляет от 10 до 58% [1–4, 10–15]. По данным N. Bresolin и соавт. (2013) у 126 детей, находящихся в отделении интенсивной терапии, диагностировано развитие ОПП в 46% [4]. Высокий процент развития ОПП

Савенкова Н. Д. ГБОУ ВПО СПбГПМУ 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, (812) 4165286, e-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

Таблица 1

Классификация ОПП по r-RIFLE у детей [1]

Класс	Клиренс креатинина по формуле Schwartz	Диурез
Risk Риск	↓ СКФ на 25%	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 8 ч
Injury Повреждение	↓ СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/ч ≥ 16 ч
Failure Недостаточность	↓ СКФ на 75% или СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Loss Потеря функции	Персистирующая недостаточность ≥ 4 нед	
End stage renal disease Терминальная почечная недостаточность	Персистирующая недостаточность ≥ 3 мес	

Таблица 2

Терминология острого повреждения почек

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Острое повреждение почек	Acute kidneys injury
Острое почечное повреждение	Acute kidney injury

отмечают у недоношенных детей, у детей, перенесших хирургическое вмешательство на сердце, родившихся в тяжелой асфиксии, у детей при полиорганной недостаточности и сепсисе [1, 10–15]. Новорожденные имеют высокий риск развития ОПП, особенно после операции на сердце, при тяжелой асфиксии или преждевременных родах, сепсисе.

Согласно данным М.А. Чемодановой (2012), при экзогенных отравлениях ОПП у детей диагностировано в 50,7% [16, 17]. L. Patzer (2008) описывает лекарственно индуцированный в 16% всех случаев ОПП у детей [18].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) отмечают, что эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного повреждения к вторичному почечному повреждению вследствие другого системного заболевания и его лечения [3]. В табл.

3 приведены данные S.L. Goldstein (2012) об эпидемиологических исследованиях ОПП у детей [11].

Этиология ОПП у детей. S.P. Andreoli [2] описаны частые причины ОПП у детей (табл. 4).

Общепринято выделять причины ОПП: прerenальные, ренальные и постренальные. К прerenальным относится, прежде всего, снижение истинного внутрисосудистого объема, к ренальным – острый канальцевый некроз, к постренальным – обструкция на уровне мочеточников или уретры [2].

S.P. Andreoli (2009) показал, что причины ОПП ассоциированы с возрастом ребенка. Так, у детей до 2 лет развитие ОПП чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксическим/ишемическим повреждением, обструктивной уropатией, дисплазией почек, в то время как у детей и подростков 12–18 лет чаще отмечается развитие ОПП при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, системных васкулитах, интерстициальном нефрите, обструктивной уropатии, токсическом, гипоксическом и ишемическом повреждении [2].

В 16% из всех случаев ОПП у детей индуци-

Таблица 3

Эпидемиология острого повреждения почек у детей (Goldstein S.L., 2012)

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
Williams D.M. et al. (2002)	1978–1988	Все госпитализированные	ГУС – 38%, онкология – 8%
	1988–1998		ГУС – 22%, онкология – 17%
Hui-Stickle S. et al. (2005)	1999–2001	Все госпитализированные	Ишемия – 21%, нефротоксины – 16%, болезни почек – 7%
Akcan-Arikan A. et al. (2007)	2005–2006	Педиатрические реанимации	Пневмония – 33%, сепсис – 27%, кардиология – 10%
Ball E.F., Kara T. (2008)	2001–2006	Педиатрические реанимации, пациенты, получающие ЗПТ	Кардиология – 58%, ГУС – 17%, сепсис – 13%

Таблица 4

Частые причины острого повреждения почек (Andreoli S.P., 2009)

Преренальная недостаточность
Пониженный истинный внутрисосудистый объем
Пониженный эффективный внутрисосудистый объем
Внутреннее почечное заболевание
Острый тубулярный некроз (вазомоторная нефропатия)
Гипоксические/ишемические инсульты
Вызванная медикаментами
Опосредованная токсином
Эндогенные токсины — гемоглобин, миоглобин
Экзогенные токсины — этиленгликоль, метанол
Мочекислая нефропатия и синдром лизиса опухоли
Интерстициальный нефрит
Вызванный лекарствами
Идиопатический
Гломерулонефрит
Сосудистые повреждения
Ренальный артериальный тромбоз
Ренальный венозный тромбоз
Кортикальный некроз
ГУС
Гипоплазия/дисплазия без или с обструктивной уropатией
Идиопатическая
Контакт с нефротоксическими лекарствами внутриутробно
Наследственное почечное заболевание
Аутосомно-доминантный поликистоз почек
Аутосомно-рецессивный поликистоз почек
Синдром Альпорта
Серповидно-клеточная анемия
Ювенильный нефронофтиз
Обструктивная уropатия/повреждение нижних отделов
Обструкция в одной почке
Билатеральная уретерообструкция
Уретральная обструкция
Разрыв мочевого пузыря

рована нефротоксичностью лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, амфотерицин В, противовирусные препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторы кальций-нейрина, рентгеноконтрастные препараты и др.) [18].

М.А.Чемодановой (2012) установлено, что в этиологической структуре отравлений, протекающих с ОПП у 38 детей, преобладают отравления нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (26,3%), смесью лекарств (21%), веществами наркотического действия (каннабиноиды, амфетамины, опиаты) (15,8%), алкогольными напитками (7,9%), развитие ОПП при экзогенных отравлениях возникает в подростковом возрасте в 94,7% случаев [16, 17].

G.A. Porter и соавт. (2003) [19] классифицировали различные лекарственные препараты, основываясь на патофизиологических механизмах развития ОПП (табл. 5).

В исследовании М.А. Чемодановой (2012) установлено, что у детей и подростков с экзогенными отравлениями лекарственными средствами и тяжелыми металлами в 96% возникают тубулоинтерстициальные поражения, характеризующиеся полиурией, никтурией, гипостенурией, протенурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией, глюкозурией [16, 17, 20].

Диагностика ОПП у детей. Концентрация креатинина сыворотки крови, объем выделяемой мочи и расчетная СКФ по формуле Schwartz являются стандартными показателями для диагностики ОПП у детей [1].

Таблица 5

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам [19]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, глафенин, рентгеноконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: цiproфлосаксин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенпрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), у пациентов с риском ОПП следует проводить мониторинг в сыворотке крови концентрации креатинина и объема мочи. Частота и продолжительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации [21].

Одним из важных факторов того, что ОПП остается нерешенной проблемой в педиатрической нефрологии, является отсутствие диагностического теста на ранней стадии ОПП у детей [22–25]. Считают, что концентрация креатинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП, является маркером повреждения почек на более поздних стадиях [23–25].

Активно проводятся исследования по выявлению диагностического теста ранних проявлений ОПП у детей [22–25]. Биомаркер определяют как характеристику, которая измеряется объективно и является индикатором нормального биологического процесса, патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию [23]. Z. Al-ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) считают, что надо проявлять большую осторожность и проводить «перспективное» исследование биомаркера. Последнее выполняется за счет выявления сильной связи с известными клиническими параметрами до принятия биомаркера как конечного показателя [23]. Как только новый кандидат-биомаркер (такой как протеин) идентифицирован, его надо оценить тщательным образом поэтапно, прежде чем использовать в клинике на людях. Серия событий, ведущих к использованию нового биомаркера у постели больного, может называться как «развитие биомаркера» [23].

В табл. 6 представлены фазы развития биомаркера [23, 26, 27].

Во время исследования биомаркера в фазе 2 (трансляционной) биомаркер оценивается по его способностям выявлять наличие или отсутствие заболевания, а во время фазы 3, 4 диагностировать болезни на клинически соответствующей временной точке (до повышения креатинина сыворотки). В фазе 5 оценивается снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ОПП [23]. Успех биомаркера в выполнении этих задач измеряется по его диагностическим характеристикам: как чувствительность и специфичность для предсказания ОПП [28].

В результате исследований определены биомаркеры ранних стадий ОПП у детей: в крови – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL) и цистатин С, в моче – NGAL, интерлейкин-18 (IL-18) и молекула-1 почечного повреждения (KIM-1) [23, 25, 28, 29].

Концентрация цистатина С в крови. Известно, что цистатин С-белок с молекулярной массой 13 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируется ядродержащими клетками, фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется. Сывороточный цистатин С оценен в некоторых исследованиях как потенциальный ранний биомаркер ОПП [29]. По данным других исследований, цистатин С не является непосредственным маркером почечного тубулярного повреждения при ОПП у детей, а скорее альтернативным креатинину, более точным тестом для оценки скорости клубочковой фильтрации [22, 23, 25, 30].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

NGAL – белок с молекулярной массой 25 кДа, секретируется активированными нейтрофилами и рядом других клеток. NGAL фильтруется в клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [23, 25].

Таблица 6

Предлагаемые фазы «развития биомаркера»

Z. Al-ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) модификация S.G. Coca (2008), M.S. Pepe (2001)

Цели	Фаза	Цели для биомаркера
Фаза выявления	1	Идентифицировать направление для биомаркера ОПП Определить приоритетные идентифицированные направления
Трансляционная фаза	2	Оценить диагностическую точность Оценить способность отличать ОПП от не ОПП
	3	Оценить способность биомаркера выявить доклинические характеристики ОПП или другие характеристики ОПП (например, тяжесть заболевания, прогноз) Определить критерии для положительного скрининг-теста
Стадия валидности	4	Определить оперативные характеристики скрининг теста, основанного на биомаркере в соответствующей группе лиц, за счет определения скорости выявления и ошибочной скорости (перспективное исследование)
	5	Оценить снижение заболеваемости и смертности при ОПП по данным скрининг-теста (воздействие на население)

Повышение NGAL в сыворотке крови встречается при патологии почек, печени легких, инфекциях. Первое исследование в отношении взаимосвязи NGAL и ОПП проведено у 71 ребенка, перенесшего операцию на сердце [31]. Концентрация NGAL в моче и крови повышалась через 2 ч после операции только у больных, у которых впоследствии развивалась ОПП. В связи с этим авторы считали NGAL ранним биомаркером ишемического ОПП после оперативных вмешательств на сердце у детей [31].

По результатам исследования M. Benzer (2012), у 91 ребенка (средний возраст $8,7 \pm 4,29$ года) с контраст-индуцированной нефропатией определена значимость сывороточного NGAL для ранней диагностики ОПП [32].

A. Peco-Antic, I. Vukicevic, J. Kotur и соавт. (2012) в исследовании 107 пациентов, находившихся в кардиальной хирургии, выявили развитие ОПП в 11% случаев. Авторы отметили повышение сывороточного и мочевого NGAL уже через 2–6 ч после оперативного вмешательства, что позволило им сделать вывод, что NGAL является ранним маркером ОПП [29].

Интерлейкин-18 (IL-18).

Известно, что IL-18 – противовоспалительный цитокин. У больных с острым тубулярным некрозом обнаруживают высокие концентрации IL-18 в моче [23, 25]. Исследование в фазе 2 первоначально продемонстрировало, что госпитализированные больные с острым тубулярным некрозом (включая детей и взрослых) имели более высокие средние концентрации IL-18 в моче, чем другие пациенты. Исследование в фазе 3 биомаркера показало повышение IL-18 в моче у детей на ранней стадии ОПП [33].

K.K. Washburn и соавт. (2008) установили, что пиковые концентрации IL-18 в моче повышались с увеличением тяжести течения ОПП у критически больных детей (некардиологических), но были малоинформативны, как ранний прогностический признак ОПП. Кроме этого, IL-18 в моче повышался значительно у детей, у которых диагностировали сепсис [34].

Молекула-1 почечного повреждения.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1 с молекулярной массой 104 кДа. Экстрацеллюлярный домен имеет характеристики, говорящие о том, что KIM-1 вовлекается во взаимодействие «клетка–клетка» или «клетка–матрица» [23]. Первое сообщение W.K. Han и соавт. (2008) о педиатрическом исследовании у 40 детей, перенесших операцию на сердце, выявило, что концентрация KIM-1 в

моче спустя 12 ч после операции имела высокую чувствительность для выявления последующей ОПП [35].

Белок, связывающий жирные кислоты L-типа.

Клетки проксимальных канальцев экспрессируют протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты (L-type Fatty Acid Binding Protein, L-FABP), который помогает транспортировать и участвует в метаболизме свободных жирных кислот, фильтруемых в мочу [23]. K.D. Portilla и соавт. (2008) у 40 детей, перенесших операцию на сердце в связи с врожденной патологией, оценивали анализы мочи до операции и через 4–12 ч после операции, ежедневно креатинин в сыворотке крови [36]. Авторы установили, что концентрации L-FABP повышались спустя 4–12 ч у больных с ОПП и без ОПП, но значительно выше у детей, у которых в последующем развивалось ОПП. Уровень L-FABP повышался в среднем за сутки до повышения концентрации креатинина сыворотки и мог быть использован как критерий последующего развития ОПП [36]. В настоящее время для стандартных клинических баз измерение L-FABP у детей не является общедоступным [3].

Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) рекомендуют с целью диагностики ОПП у пациентов учитывать биомаркеры функции (креатинин, цистатин С и СКФ) и биомаркеры повреждения (NGAL, KIM-1 и др.). Авторы считают, что такой подход позволит осуществлять диагностику ОПП у пациентов на основе структурных или функциональных критериев и терапию на ранней стадии [25].

Степени тяжести ОПП у детей. В соответствии с классификацией ОПП у детей по p-RIFLE (Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007) проводится определение степени тяжести [1]. Для оценки тяжести ОПП у детей используют скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по формуле Schwartz (1976), учет диуреза за 8 и 16 ч [1, 8, 9].

Оценка степени тяжести ОПП у детей осуществляется в динамике основного заболевания, так как возможен прогрессирующий переход в более тяжелые стадии ОПП. По данным педиатрических отделений интенсивной терапии, у детей с ОПП различной этиологии, с учетом перечисленных критериев чаще диагностируют классы риска, повреждения и недостаточности.

M. Tanyldiz, M. Ekim, T. Kendirli и соавт. (2012), в соответствии с критериями p-RIFLE, определили классы ОПП у детей после перенесенной операции на сердце: R (риск) в 25,5%; I (повреждение) в 20,4,%; F (недостаточность) в 15,3% [14].

S. Bhojani, C. Kidson, I. Ramage (2012) отметили развитие ОПП в 45% случаев у детей с пороками сердца после перенесенной операции [12].

Представляется показательным исследование N. Bresolin, A.P. Bianchini, C.A. Haas (2013), демонстрирующее динамику прогрессирования тяжести ОПП у детей в отделении интенсивной терапии [4]. Авторы проводили обследование 126 детей, из них у 84 (66,7%) при поступлении не отмечено признаков ОПП, однако в дальнейшем у 16 детей (19%) диагностировано ОПП: класса R у 6, I у 5, F у 5. У 42 из 126 детей, госпитализированных с ОПП (класс R – у 26, I – у 12, F – у 4) отмечено прогрессирование в более тяжелые стадии ОПП. Из 26 детей с ОПП класса R в динамике у 5 констатирована трансформация в класс I (19,2%), у 5 – в класс F (19,2%).

По данным N. Bresolin, A.P. Bianchini, C.A. Haas (2013), смертность детей с ОПП в 12 раз выше, чем без ОПП [4]. Данное исследование показывает важность раннего выявления причин развития ОПП у детей, поступивших в отделения интенсивной терапии, мониторингирования почасового объема мочи, креатинина сыворотки и СКФ по Schwartz и ведения больных в соответствии с тяжестью ОПП.

Большинство исследований посвящено изучению особенностей развития ОПП у детей, находившихся в интенсивной терапии после хирургических вмешательств, редко предметом специального исследования являлась оценка степени тяжести ОПП у детей с отравлениями. S. Hui-Stickle, E.D. Brewer, S.L. Goldstein (2005), L. Patzer (2008) указывают на развитие ОПП в 16% при приеме нефротоксичных препаратов [15].

По данным М.А. Чемодановой (2012), у 38 детей с ОПП, развившимся при экзогенных отравлениях, диагностированы классы: R в 44,7%, I в 18,5%, F в 34,2%, L в 2,6%. Класс R установлен у 17 детей при отравлениях смесью лекарств, НПВП/ННА, наркотическими препаратами (амфетаминами, каннабиноидами, опиатами), противосудорожным препаратом (карбамазепином), тяжелыми металлами (свинцом). Класс I диагностирован у 7 детей при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином и смесью НПВП/ННА), смесью лекарств, алкоголем, наркотическими препаратами. Класс F диагностирован у 13 детей, из них при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином, нимесулидом и смесью НПВП/ННА), алкоголем (энергетическими напитками), наркотическими препаратами (опиатами), бензи-

ном, смесью лекарств, антибактериальным препаратом (гентамицином), тяжелыми металлами (кадмием). Класс L – у пациента с отравлением грибами. ОПП класса R достоверно чаще развивалось у детей с отравлениями смесью лекарств (35,3%), класса I и класса F – при отравлении НПВП/ННА (42,8 и 30,7% соответственно, $p < 0,05$) [16, 17].

Стратегия терапии ОПП у детей.

Стратегия терапии строится с учетом основного заболевания и степени тяжести ОПП у детей [37–39].

М. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что в настоящее время не существует единой лечебной стратегии терапии ОПП у детей. Отсутствие консенсуса является результатом неспособности выявлять ОПП на достаточно раннем этапе [37]. Авторы предлагают общую стратегию ведения детей с ОПП (табл. 7).

Таблица 7

Терапия острого повреждения почек Zappitelli M., Goldstein S. (2009)

Лечение основного заболевания
Коррекция электролитных нарушений
Предупреждение / нормализация нарушений водного баланса
Предупреждение дальнейшего повреждения почки
Обеспечение адекватным питанием
Коррекция дозировок лекарственных препаратов
Заместительная почечная терапия

Важное значение для прогноза исхода ОПП у детей отводится терапии основного заболевания [37–39].

S. Рисса (2011) отмечает, что в случаях развития ОПП у детей при системных заболеваниях и как следствие новых видов лечения (трансплантация костного мозга, печени, операция на сердце) требуются более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная заместительная почечная терапия диализом [39].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), у пациентов на любой стадии ОПП показано обеспечение калорийности диеты на уровне 20–30 ккал/сут [22]. Квоту белка определяют следующим образом: пациентам с ОПП, не нуждающимся в ЗПТ, рекомендовано назначать 0,8–1,0 г/кг/сут; пациентам, получающим ЗПТ 1,0–1,5 г/кг/сут; пациентам, получающим продленную ЗПТ максимально до 1,7 г/кг/сут [37].

Терапия ОПП без диализа.

Оценка состояния внутрисосудистого объема важна для диагностики обратимости ОПП с помощью введения жидкости. Поддержание состояния

Таблица 8

Виды острой заместительной почечной терапии
(Zappitelli M., Goldstein S., 2009)

Вид лечения	Преимущества	Недостатки
Интермиттирующий гемодиализ	Короткое время процедуры	Необходим сосудистый доступ
	Точная ультрафильтрация	Гемодинамическая нестабильность
Перитонеальный диализ	Нет необходимости для сосудистого доступа	Менее эффективен, чем гемодиализ/продленная заместительная почечная терапия
	Минимальная необходимость в оборудовании	Вариабельная ультрафильтрация, зависящая от величины артериального давления, положения катетера и адекватности его функционирования
	Минимальная необходимость в подготовке	
	Возможен для детей до 1 года	
	Длительное лечение	
Продленная почечная заместительная терапия	Точная ультрафильтрация, которая может изменяться в зависимости от артериального давления пациента	Необходим сосудистый доступ
	Меньшие цикловые объемы	
	Цитратная антикоагуляция	

внутрисосудистого объема может предотвратить трансформацию прerenальной ОПП в острый тубулярный некроз [37, 38].

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) считают, что назначение жидкости детям с ОПП определяется индивидуальной клинической ситуацией. Безопасным начальным объемом является восполнение потерь жидкости (400 мл/м² поверхности тела для больных с нормальной температурой, выше для пациентов с лихорадкой и ниже для пациентов на ИВЛ, имеющих более низкие внепочечные потери жидкости) плюс восстановление текущих потерь жидкости с мочой, дыханием, через желудочно-кишечный тракт. Такая инфузионная программа может оказаться недостаточной для больных в ситуации острого снижения объема циркулирующей крови [37]. Восполнение внутрисосудистого объема важно для больных с острой гиповолемией и септическим шоком [37, 38]. При отсутствии гиповолемии жизненно важным является тщательный расчет баланса жидкостей путем мониторинга объема выделенной мочи и введенной пациенту жидкости [37, 38]. Перегрузка жидкостью является самостоятельным фактором риска смертности больных с ОПП в отделениях реанимации и интенсивной терапии [37–39]. По данным S. Pисса (2011), перегрузка жидкостью на каждый 1% у детей с ОПП в критическом состоянии увеличивает риск смертности на 3% [39].

KDIGO (2012) предлагают не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом [21]. Однако практика использования фуросемида либо в виде интермиттирующего болюса, либо в виде длительной

инфузии (0,1–0,3 мг/кг/ч) обладает определенным потенциалом для поддержания диуреза у больных детей с риском развития анурии [37].

M. Zappitelli, S. Goldstein (2009) рекомендуют детям с олиго/анурической почечной недостаточностью или острым тубулярным некрозом не назначать препараты калия или фосфатов, если у них не выявлена гипокалиемия или гипофосфатемия, но даже в этих случаях их надо назначать с большой осторожностью. Следует ограничить прием натрия и жидкости, чтобы предотвратить развитие отеков и гипертензии. Наоборот, пациенты с ОПП, индуцированным лекарственной нефротоксичностью и проявляющимся интерстициальным нефритом, часто демонстрируют полиурию, в связи с чем они относятся к группе риска в отношении тяжелых потерь жидкости и развития дизэлектролитемии. В связи с этим особое внимание обращают на контроль концентрации калия в сыворотке крови, ЭКГ-мониторинг и коррекцию гиперкалиемии при ОПП у детей [37–39]. Гиперкалиемия требует неотложной терапии [37–39].

Заместительная почечная терапия при ОПП у детей. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) должна быть начата немедленно, как только выявлены опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, кислотно-основного состояния [22, 37, 39]. Показаниями для проведения заместительной почечной терапии при ОПП у детей являются гиперкалиемия, тяжелая гиперфосфатемия (особенно, если сопровождается гипокальциемией), некомпенсированный метаболический ацидоз и перегрузка жидкостью, высокие уровни мочевины и креатинина в крови

[22, 37–39]. Z.B. Ozcakar и соавт. (2009) показали преимущество заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа у детей с ОПП с корригируемыми минимальными осложнениями. Перитонит диагностирован у детей в 12% [40].

В табл. 8 представлены различные положительные и отрицательные особенности методов острой заместительной почечной терапии при ОПП у детей по M. Zappitli, S. Goldstein [37].

Исходы ОПП у детей.

ОПП с полиэтиологической структурой у детей и взрослых может завершаться полным выздоровлением, выздоровлением с дефектом или трансформироваться в терминальную почечную недостаточность [3, 8, 9].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают на то, что частота случаев ОПП и ХБП растет, но недостаточно много известно о частоте перехода ОПП в ХБП [3]. Степень выраженности и продолжительность ОПП у детей являются определяющими факторами прогрессирования в хроническую болезнь почек [3, 8, 9].

По данным S. Hui-Stickle и соавт. (2005), в 34% у 176 детей, перенесших ОПП, диагностированы снижение функции почек, вплоть до необходимости острой заместительной почечной терапии диализом [15]. D.J. Askenazi и соавт. (2006) при изучении катамнеза (3–5 лет) этих детей установили выживаемость 79,9%, у 16 больных – терминальную почечную недостаточность. Причем не все дети, перенесшие ОПП, наблюдались педиатром-нефрологом должным образом с мониторингом функции почек [24].

М.А. Чемодановой (2012) показаны исходы ОПП при экзогенных отравлениях у 38 детей: выздоровление – в 57,9%, развитие ХБП – в 39,5%, летальный исход – в 2,6% [16, 17].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), пациенты с перенесенным ОПП должны наблюдаться в течение 3 мес на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения уже имеющейся ХБП [21].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) рекомендуют детям, леченным в неонатальных и педиатрических отделениях интенсивной терапии, после эпизода ОПП находиться под врачебным наблюдением в течение 5 лет с целью контроля восстановления функции почек и возможного исхода в ХБП. Авторы считают, что мониторинг функции почек у детей, перенесших ОПП, позволит оценить прогрессирование в ХБП и прогнозировать лечение [3].

В современной педиатрической нефрологической практике часто используемые маркеры ХБП – это величина СКФ и протеинурии [3]. Биомаркеры проверяют на их способность стратифицировать пациентов, которые имеют большой риск перехода ОПП в ХБП. Ряд биомаркеров ОПП активно выдвигаются как ранние индикаторы для диагностики ХБП [3]. Считают, что у детей биомаркеры необходимы для раннего определения перехода ОПП в ХБП [3, 23, 25].

Z.H. Endre, J.W. Pickering (2013) подвели итог по результатам 49 опубликованных и отобранных в случайном порядке плацебо-контролируемых исследований (одно из них в педиатрической популяции) по лечению ОПП у пациентов без использования диализа. Авторы предлагают, чтобы в исследованиях на ранней стадии ОПП биомаркеры повреждения и выздоровления оценивались как измерения краткосрочных результатов (<7 дней), биомаркеры функции (креатинин сыворотки крови, цистатин С и СКФ) оценивались как среднесрочные результаты (от 7 дней до 3 мес), а долгосрочные результаты, например летальность и выживание без диализа, оценивались не как первичные, а как вторичные результаты (для прогнозирования долгосрочных результатов могут быть использованы биомаркеры повреждения или функции) [25].

Новая стратегия в ведении детей после ОПП, рекомендованная ведущими нефрологическими школами [3, 25], должна быть внедрена в практическое здравоохранение. Большое значение имеет продолжительное наблюдение педиатром-нефрологом детей после ОПП с контролем функции почек.

Определенные трудности в проведении исследований по теме обзора могут быть связаны с неверным переводом термина «Acute kidney injury». А.В. Смирнов (2013) считает, что правильным, с точки зрения положений научной концепции ОПП, является термин «Острое повреждение почек», но не «Острое почечное повреждение» [41].

При прогрессировании ОПП диагноз ХБП у детей устанавливают с учетом диагностических критериев [42–44]. Стратификацию степеней тяжести хронической болезни почек у детей, перенесших острое почечное повреждение, следует проводить в соответствии с международными (K/DOQI, 2002) и национальными (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт., 2012) рекомендациями [42–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с классификацией по RIFLE стандартизированы определение, диагностические

критерии ОПП у детей. Необходимо внедрить в педиатрическую нефрологическую практику терминологию и классификацию ОПП по p-RIFLE с целью своевременной диагностики с учетом биомаркеров повреждения и функции, с целью определения степени тяжести и назначения адекватной терапии. Внедрение классификации ОПП у детей по p-RIFLE в отечественную педиатрическую нефрологическую практику является делом ближайшего времени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028-1035
2. Andreoli SP. Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury in Children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Springer Verlag, 2009; 2: 1603-1618
3. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1): 29-40
4. Bresolin N, Blanchini AP, Haas CA. Pediatric Acute Kidney Injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (3): 485-492
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. (ADQI workgroup). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8 (4): 204-212
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): 31
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259-263
8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Кучер АГ. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клин нефрология* 2009; 1: 11-15
9. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18
10. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A et al. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (4): 948-954
11. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purif* 2012; (33): 131-137
12. Bhojani S, Kidson C, Ramage I. Acute Kidney Injury in Cyanotic Heart Disease patients admitted to PICU – A retrospective case control study. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1768-1769
13. Stajic N, Bogdanovic R, Spasojevic-Dimitrijeva B et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized in two Serbian tertiary care centers during one year. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1773
14. Tanyildiz M, Ekim M, Kendirli T et al. Assessment of Acute Kidney Injury (AKI) in children after cardiac surgery in intensive care units. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1768
15. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (1): 96-101
16. Chemodanova M, Savenkova N. Acute kidney injury (AKI) in children with exogenous poisoning. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1763-1764
17. Чемоданова МА, Савенкова НД, Минченко СИ, Кошелева ЛН. Острое повреждение почек у детей и подростков при отравлениях. Материалы IV российского Форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», СПб, 2012; 246-247
18. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (12): 2159-2173
19. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3-20
20. Чемоданова МА, Савенкова НД. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2011; 16(1):66-73
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012; (2) Issue 1:1-126
22. Ситникова ВП, Настаушева ТЛ, Пашкова ЮВ, Попова ИН. Определение скорости клубочковой фильтрации на основании сывороточной концентрации цистатина С у детей. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013; 12 (1):79-83
23. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (1):29-40
24. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 3-5 year longitudinal follow up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69(1): 184-189
25. Endre ZH, Pickering JW. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (2): 207-217
26. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 481-490
27. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1054-1061
28. Van Stralen KJ, Stel VS, Reitsma JB et al. Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney Int* 2009; 75: 1257-1263
29. Peco-Antic A, Vukicevic I, Kotur J et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1620
30. Пашкова ЮВ, Ситникова ВП. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. *Фундаментальные исследования* 2013; 2: 140-144
31. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238
32. Benzer M, Alpay H, Baykan O et al. Early detection of acute kidney injury. Is it possible? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1619
33. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:405-414
34. Washburn KK, Zappitelli M, Arican AA et al. Urinary interleukin-18 is an acute injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 566-572
35. Han WK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-869
36. Portilla KD, Dent C, Sugaya T et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008; 73: 465-472
37. Zappitelli M, Goldstein S. Management of Acute Kidney Failure. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Springer Verlag, 2009; Vol 2:1618-1628
38. Кемпер М. (Kemper M.) Острая почечная недостаточность (острое повреждение почек). В: Детская нефрология, практическое руководство, ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. Литера, М., 2010; 338-345
39. Picca S. Management of acute kidney injury. Abstracts. 44th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pa-

diatric Nephrology, 14-17 September 2011, Dubrovnik, Croatia. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (4): 1742

40. Ozcakar ZB, Cakar N, Altas B et al. Peritoneal dialysis in acute kidney injury. 43rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, 2-5 September 2009, Birmingham, UK. *Abstract booklet* 2009: 55

41. Смирнов АВ. Примечание главного редактора журнала «Нефрология» к вопросу о терминологии в нефрологии. *Нефрология* 2013; 17 (2): 104-105

42. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): 1-266

43. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1416-1421

44. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16 (1): 89-115

Поступила в редакцию 14.06.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.