

© Н.Д.Савенкова, Е.А.Панков, 2015
УДК 616.61-001-036.11-053.32

Н.Д. Савенкова¹, Е.А. Панков¹

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

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

N.D. Savenkova¹, E.A. Pankov¹

ACUTE KIDNEY INJURY UNSOLVED PROBLEMS IN CHILDREN

¹The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены особенности классификации, эпидемиологии, диагностики и исходов острого повреждения почек у детей, нерешенные проблемы.

Ключевые слова: острое повреждение почек, дети, проблемы.

ABSTRACT

The review presents features of classification, epidemiology, diagnostic and outcome of acute kidney injury in children, unsolved problems.

Key words: acute kidney injury, children, problems.

Острое повреждение почек (ОПП) является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии, неонатологии, гематологии, трансплантологии, токсикологии, кардиохирургии, реаниматологии. Актуальность проблемы обусловлена полиэтиологичной структурой, особенностями развития и течения ОПП у новорожденных, детей и подростков с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) [1–4].

Терминология ОПП принята на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликована R. Bellomo, C.Ronco, J.A. Kellum и соавт. (2004) [5].

Классификация острого повреждения почек у детей

У детей в классификации pRIFLE по A. Аксарикан, M. Zappitelli, L.L. Loftis и соавт. (2007) в отличие от классификации у взрослых, для оценки тяжести ОПП используются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz (1976) [6, 7], учет диуреза за 8 и 16 часов (у взрослых пациентов за 6 ч) (табл. 1) [1]. Классификация получила название pRIFLE, 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]. Критерии RIFLE, названные педиатрическими pRIFLE, являются стандартными для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [1, 3].

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) указывают на то, что в педиатрической модификации pRIFLE следует стратифицировать степени тяжести ОПП у детей от легкой «Risk» до тяжелой «Failure», а «Loss» и «End-stage kidney disease» не следует относить к собственно стадиям ОПП, а считать их исходами [8]. Это заключение признанных авторитетов в области изучения ОПП у детей является обоснованным.

СКФ, рассчитанная в формуле Schwartz по клиренсу креатинина с учетом роста [6,7], и диурез являются стандартизированными показателями для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей [1].

Расчеты СКФ у детей по формуле Schwartz

Формула Schwartz:

$$C_{scr} = \frac{L}{Scr} \times K ,$$

где Scr – креатинин сыворотки (mg/dL), креатинин 1 mg/dL равен 88 мкмоль/л; L – рост (см); K – коэффициент.

В табл. 2 представлены показатели K-коэффициента в **возрастном аспекте** при креатинине сыворотки (mg/dL, мкмоль/л), в табл. 3 даны нор-

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел.: (812) 416-52-86. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Педиатрическая модификация rRIFLE критериев ОПП
(А. Akcan-Arikan, M. Zappitelli, L.L. Loftis et al., 2007) [1]

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

Таблица 2

Значение К-коэффициента для формулы Schwartz [9]

Возраст детей (годы)	Креатинин крови	
	мг/дл	мкмоль/л
для недоношенных до 1 года	0,33	29,2
для доношенных до 1 года	0,45	39,8
Дети от 2–12 лет	0,55	48,6
девочки 13–21	0,55	48,6
мальчики 13–21	0,70	61,9

мальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков [9].

Эпидемиологические исследования ОПП у детей

S.L. Goldstein (2012) представил динамику эпидемиологии педиатрического ОПП (табл. 4) [10]. S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) указывают, что эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного заболевания к вторичному вследствие другого заболевания или его лечения [3]. В отечественной педиатрической нефрологии и неонатальной нефрологии не опубликовано масштабных эпидемиологических исследований ОПП.

Эпидемиологические исследования ОПП у новорожденных, детей и подростков необходимы для установления частоты причинно-значимого заболевания и его прогностического значения для

исхода. Ограниченность многих исследований состоит в том, что они являлись ретроспективными и выполнялись в одном учреждении (педиатрические отделения кардиохирургической или соматической реанимации, интенсивной терапии, нефрологии).

S.P. Andreoli (2009) [2] приведены наиболее частые причины ОПП у детей (табл. 5).

Выделяют причины ОПП: преренальные, ренальные и постренальные. Преренальные причины ОПП: снижение истинного внутрисосудистого объема. Ренальные причины ОПП: острый канальцевый некроз, вызванный гипоксией/ишемией, лекарствами, токсинами; мочекишечная нефропатия и синдром лизиса опухоли; интерстициальный нефрит, лекарственно обусловленный или идиопатический; гломерулонефриты; сосудистые повреждения – тромбоз почечной артерии и вены, гемолитико-уремический синдром (ГУС); гипоплазия/дисплазия почек; наследственные заболевания почек (аутосомно-доминантный поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, синдром Альпорта, серповидно-клеточная анемия, ювенильный нефронофтиз). Постренальные причины ОПП: обструкция в единственной почке, двусторонняя уретральная обструкция, уретральная обструкция, разрыв мочевого пузыря [2].

Таблица 3

Нормальные показатели СКФ у новорожденных, детей и подростков
[National Kidney Foundation K/DOQI (2002), V. Langlois (2008)] [9]

Возраст (пол)	Средняя СКФ ± SD (мл/мин/1,73 м ²)*
29–34-я неделя гестационного возраста, 1-я неделя (недоношенные мальчики и девочки)	15,3±5,6
29–34-я неделя гестационного возраста, 2–8-я неделя (недоношенные мальчики и девочки)	28,7±13,8
29–34-я неделя гестационного возраста, более (>)8 нед (недоношенные мальчики и девочки)	51,4
1-я неделя (доношенные мальчики и девочки)	40,6 ± 14,8
2–8-я неделя (доношенные мальчики и девочки)	65,8 ± 24,8
>8 нед (доношенные мальчики и девочки)	95,7 ± 21,7
2–12 лет (мальчики и девочки)	133,0 ± 27,0
13–21 год (мальчики-подростки)	140,0 ± 30,0
13–21 год (девушки)	126,0 ± 22,0

*Данные для трех измерений. SD – стандартное отклонение.

**Эпидемиология острого повреждения почек у детей,
S.L. Goldstein (2012) [10]**

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
D.M. Williams et al. (2002)	1978–1988 гг.	Все госпитализированные	ГУС – 38%, онкология – 8%
	1988–1998 гг.		ГУС – 22%, онкология – 17%
S. Hui-Stickle et al. (2005)	1999–2001 гг.	Все госпитализированные	Ишемия – 21%, нефротоксины – 16%, болезни почек – 7%
A. Akcan-Arikan et al. (2007)	2005–2006 гг.	Педиатрические реанимации	Пневмония – 33%, сепсис – 27%, кардиохирургически ассоциированное – 10%
E.F. Ball, T. Kara (2008)	2001–2006 гг.	Педиатрические реанимации, пациенты, получающие ЗПТ	Кардиохирургически ассоциированное – 58%, ГУС – 17%, сепсис – 13%, гломерулонефрит – 4%

S.P. Andreoli (2009) [2] отмечает возрастные различия, так развитие ОПП у детей до 2 лет чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксически/ишемическим повреждением, обструктивной уropатией, дисплазией почек, а у детей и подростков 12–18 лет ОПП чаще ассоциировано с быстро прогрессирующим гломерулонефритом при системных васкулитах и интерстициальным нефритом, обструктивной уropатией, токсическим и гипоксически/ишемическим повреждением.

Особенности развития ОПП различной этиологии у детей в возрастном аспекте

ОПП чаще устанавливают у недоношенных и доношенных новорожденных детей с внутриутробной инфекцией (ВУИ), перенесших кардиохирургическое вмешательство на сердце, родившихся в тяжелой асфиксии, у детей с полиорганной недостаточностью, сепсисом, острыми инфекциями, ГУС [2, 4, 10, 18].

ОПП у недоношенных и доношенных новорожденных детей с ВУИ (цитомегаловирусной, токсоплазмозной) часто встречается в практике педиатра-нефролога. С целью ранней диагностики и лечения ВУИ, предупреждения развития ОПП у ребенка следует проводить обследование матери и новорожденного на инфекции. Терапия новорожденных и грудных детей при ВУИ цитомегаловирусной этиологии противовирусными (ганцикловир – «цимевен», «неоцитотек») и иммуностимулирующими препаратами («виферон», «генферон») дает положительный эффект, тем самым снижает риск развития ОПП. Неблагоприятный прогноз имеет ОПП, ассоциированное с парвовирус В19 инфекцией, проявлениями которой являются: лихорадка, анемия, пятнисто-папулезная сыпь. Как показало наше наблюдение троих младенцев,

**Частые причины острого повреждения
почек (S.P. Andreoli, 2009) [2]**

Преренальная недостаточность
Пониженный истинный внутрисосудистый объем
Пониженный эффективный внутрисосудистый объем
Ренальная
Острый тубулярный некроз (вазомоторная нефропатия)
Гипоксические/ишемические инсульты
Вызванное медикаментами
Опосредованное 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
Гемолитико-уремический синдром (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
Постренальная: обструктивная уropатия/повреждение нижних отделов
Обструкция в одной почке
Билатеральная уретерообструкция
Уретральная обструкция
Разрыв мочевого пузыря

рожденных на 34–30-й неделях гестации, ОПП, ассоциированное с парвовирусом В19, протекало тяжело, без исхода в выздоровление, с летальным исходом в одном случае.

В последние годы вынесена на обсуждение актуальная проблема кардиохирургически ассоциированного ОПП у новорожденных детей [11–15].

А. AlAbbas и соавт. (2013) для решения этой проблемы считают важным описать эпидемиологию ОПП, связанную с кардиохирургией у новорожденных, идентифицировать факторы риска развития и летальности при ОПП [11]. А. AlAbbas и соавт. (2013) в ретроспективном исследовании из 122 новорожденных после кардиохирургической операции выявили ОПП у 76 (62%), из которых 75% достигли максимальной стадии (недостаточность) в пределах первых 48 ч после операции (раннее ОПП). Авторы установили, что продолжительность кардиопульмонального шунтирования (более 120 мин) у новорожденных ассоциирована с развитием ОПП, тяжелая стадия ОПП – с летальностью и более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [11].

М. Tanyildiz, М. Ekim, Т. Kendirli и соавт. (2012) в ретроспективном исследовании в соответствии с критериями pRIFLE определили классы ОПП у 130 детей от 1 мес до 18 лет после перенесенной хирургической операции врожденных пороков сердца (R – риск в 25,5%; I – повреждение в 20,4%; F – недостаточность в 15,3%) [15]. Авторы установили, что длительность кардиопульмонального шунтирования, удлинение времени аортального пережатия, длительный период вентиляции легких, послеоперационные сердечная аритмия и пневмония ассоциированы с высоким риском развития ОПП у детей раннего возраста. Развитие полиорганной недостаточности, летальный исход констатированы у пациентов с кардиохирургически ассоциированной ОПП в 13,1%. Заместительную почечную терапию методом диализа дети с ОПП получили в 14,2% [15].

С. Bhojani, С. Kidson, I. Ramage (2012) [12] в ретроспективном исследовании у 97 детей с врожденными пороками сердца с цианозом, которые на-

ходились в отделении интенсивной терапии после кардиохирургической операции, диагностировали ОПП в 45%, в 4 случаях назначалась заместительная почечная терапия.

М. А. Gil-Ruiz Gil-Esparza и соавт. (2014) оценили прогностическую значимость раннего ОПП (авторы считают 48–72 ч) после кардиохирургической операции у детей. Большинство тяжелых случаев ОПП (65%) после операции у новорожденных идентифицированы по критериям диуреза без значительного повышения креатинина сыворотки. Раннее возникновение ОПП у детей авторы связывают с грудным возрастом, длительностью операции, использованием глубокой гипотермической остановки кровообращения. Раннее ОПП прогнозирует продолжительное пребывание в отделении интенсивной терапии и на искусственной вентиляции легких, фатальный исход [13].

Мы проанализировали частоту развития кардиохирургически ассоциированного ОПП у детей по данным педиатрической литературы за 3 года (табл. 6). Как видно, частота кардиохирургически ассоциированного ОПП у новорожденных остается высокой [11–14]. Развитие ОПП у новорожденных после кардиохирургической операции увеличивает риск фатального исхода, и это является еще нерешенной проблемой. Необходимо наблюдение детей с ВПС педиатром-нефрологом, мониторинг функции почек до и после кардиохирургической операции.

Н. Bresolin и соавт. (2013) у 126 детей от 28 дней до 15 лет, находящихся в отделении интенсивной терапии, установили ОПП в 46% [4]. Проспективное исследование N. Bresolin, A. Bianchini, С. Naas (2013) демонстрирует динамику прогрессирования тяжести ОПП у детей в отделении интенсивной терапии [4]. Авторы проводили исследование у 126 детей, из них у 84 (66,7%) при поступлении не отмечено признаков ОПП, однако в дальнейшем у 16 детей (19%) диагностировано ОПП класса «риск» у 6, «повреждение» – у 5, «недостаточность» – у 5. Из 126 детей у 42, поступивших с ОПП (класс «риск» – у 26, «повреждение» – у 12, «недостаточность» – у 4) отмечен прогрессирующий переход

Таблица 6

Частота кардиохирургически ассоциированного ОПП у детей

Автор	Год	Количество детей	% ОПП
S. Bhojani, С. Kidson, I. Ramage [12]	2012	97 детей с ВПС с цианозом	45
A. AlAbbas et al. (2013) [11]	2013	122 новорожденных с ВПС	62
M.A. Gil-Ruiz Gil-Esparza et al. (2014) [13]	2014	409 детей в возрасте до 16 лет (2008 – 2010)	26 (20 – раннее ОПП, 6 – позднее ОПП)
M. Wojan et al. (2014) [14]	2014	200 детей: новорожденных (75) и раннего возраста (125)	17

в более тяжелые стадии ОПП. Из 26 детей с ОПП класса «риск» в динамике у 5 констатировано «повреждение» (19,2%), у 5 «недостаточность» (19,2%). N. Bresolin, A.P Bianchini, C.A. Haas (2013) показано, что смертность детей с ОПП выше, чем без ОПП [4]. Данное исследование показывает важную роль раннего выявления причин развития ОПП у детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, мониторингования почасового объема мочи, креатинина сыворотки и СКФ по Schwartz, стратификации тяжести ОПП по pRIFLE.

Результаты исследований N. Bresolin, A. Bianchini, C. Haas (2013), A. AlAbbas и соавт. (2013), M.A. Gil-Ruiz Gil-Esparza и соавт. (2014) дают основание считать ОПП у новорожденных после кардиохирургических операций и у тяжелобольных детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, независимым фактором риска летальности [4, 11, 13].

Исследование особенностей ОПП у детей с инфекционными заболеваниями провели P. D. Imani и соавт. (2013). Авторы из 2100 детей Уганды с острыми инфекциями установили развитие ОПП у 278 (13,5%) [16]. При поступлении из 278 детей ОПП класса «повреждение» диагностировано у 98, класса «недостаточность» у 114, риск летальности детей не различался в зависимости от стадии ОПП. Авторы установили ОПП с летальным исходом чаще у детей с гастроэнтеритом, малярией, пневмонией и инфицированных HIV [16].

Гемолитико-уремический синдром считают одной из частых причин ОПП у детей раннего возраста [17, 18]. Среди педиатрических пациентов типичный ГУС, в 90% возникающий после

кишечной инфекции (*Escherichia coli*, продуцирующая Stx), атипичный ГУС, ассоциированный со стрептококковой пневмонией или HIV, атипичный наследственный ГУС протекают с ОПП, гемолитической анемией, тромбоцитопенией [17, 18]. У детей с ОПП, ассоциированным с ГУС, в результате медикаментозной терапии или заместительной почечной терапии диализом отмечается восстановление функции почек (60–70%) либо быстрое, или через несколько лет прогрессирование в ХБП [17, 18]. Отдаленный катамнез (2–14 лет) детей, в раннем возрасте перенесших ГУС с тяжелым ОПП, показал тубулоинтерстициальные нарушения [18].

Одним из проявлений экзогенных отравлений у детей является токсическая тубулоинтерстициальная нефропатия, которая сопровождается ОПП.

M.A. Чемодановой (2012) проведено исследование особенностей ОПП при экзогенных отравлениях, причиной которых у детей от 1 года до 12 лет являлись несчастные случаи в быту, реже ятрогенные, а у подростков 12–17 лет – суицидальные, алкогольные и наркотические [19, 20]. M.A. Чемодановой (2012) установлено, что в этиологической структуре отравлений, протекающих с ОПП, из 75 у 38 детей преобладают отравления нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ненаркотическими анальгетиками (ННА) (26,3%), смесью лекарств (21%), веществами наркотического действия (каннабиноиды, амфетамины, опиаты) (15,8%), алкогольными напитками (7,9%) [19, 20]. У детей и подростков с экзогенными отравлениями лекарственными средствами и тяжелыми металлами установлены в 96% тубулоинтерстициальные поражения, характеризующиеся полиурией, ник-

Таблица 7

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП

(G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [21]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстрогены, 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: цiproфлоксацин, 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

турией, гипостенурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, гематурией, глюкозурией, в 50,7% случаев протекающие с ОПП [20]. У 38 детей с ОПП, развившимся при экзогенных отравлениях, диагностированы классы: риск – в 44,7%, повреждение – в 18,5%, недостаточность – в 34,2%, утрата функции – в 2,6%. Класс риск установлен у детей при отравлениях смесью лекарств, НПВП/ННА, наркотическими препаратами (амфетаминами, каннабиноидами, опиатами), противосудорожным препаратом (карбамазепином), тяжелыми металлами (свинцом). Класс повреждение диагностирован у детей при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами и ненаркотическими анальгетиками (анальгином и смесью НПВП/ННА), смесью лекарств, алкоголем, наркотическими препаратами. Класс недостаточность диагностирован у детей, из них при отравлениях НПВП и ННА (анальгином, нимесулидом и смесью НПВП/ННА), алкоголем (энергетическими напитками), наркотическими препаратами (опиатами), бензином, смесью лекарств, антибактериальным препаратом (гентамицином), тяжелыми металлами (кадмием). Класс утрата функции почек – у пациента с отравлением грибами.

Установлены исходы ОПП при экзогенных отравлениях у детей: выздоровление – в 57,9%, ХБП – в 39,5%, летальный исход – в 2,6% [19, 20].

G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich (2003) [21] классифицировали различные лекарственные препараты по патофизиологическим механизмам развития ОПП (см. табл. 7) [21].

Стало очевидным, что эпидемиология обычного ОПП вследствие почечного заболевания у детей сдвигается к вторичному вследствие новых методов лечения гемабластозов, опухолей. После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, применяемой у детей с лейкемией, апластической анемией, нейробластомой, возникает ОПП [22, 23]. Через несколько дней, недель или месяцев после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей диагностируют ОПП вследствие преренального, ренального (канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия), постренального повреждения [22–24].

К.А. Смирновым, В.А. Добронравовым (2014) приведены причины, которые обуславливают ОПП у пациентов в различные временные периоды (от 1 до 180 дней), и патогенетическая классификация ОПП после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [22].

В наших наблюдениях у девочек раннего возраста выявлено у одной с нейробластомой после

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развитие ОПП с восстановлением функции без диализной терапии, но с летальным исходом вследствие прогрессирования основного заболевания, в другом случае у пациентки, перенесшей операцию, на химиотерапии диагностированы синдром лизиса опухоли с ОПП, выздоровление с дефектом и медленно прогрессирующее снижение функции до терминальной почечной недостаточности, потребовавшей ЗПТ гемодиализом в 14 лет.

В обзоре литературы К.А. Смирнов, В.А. Добронравов (2014) показали важность решения этой проблемы в клинической нефрологии. Авторы полагают, что для снижения заболеваемости и улучшения исходов ОПП необходима тесная кооперация гематологов и нефрологов в скрининге возможных факторов риска в претрансплантационном периоде и посттрансплантационном ведении этого сложного контингента больных [22].

Обуславливают развитие ОПП после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и оппортунистические вирусные инфекции (цитомегаловирус, Эпштейна–Барр вирус, полиомавирус, парвовирус В19).

Тромботическая микроангиопатия с ОПП, возникающая после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, является новой проблемой, вынесенной на обсуждение в последнее десятилетие [22–24]. G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich (2003) указали на развитие тромботической микроангиопатии с ОПП, лекарственно обусловленных митомицином С, циклоспорином А, оральными контрацептивами [21].

S. Jodele, S. Davies, A. Lane и соавт. (2014) в исследовании 100 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (детей и взрослых до 30 лет) диагностировали тромботическую микроангиопатию, проявляющуюся гемолитической анемией, тромбоцитопенией, повышением лактатдегидрогеназы и sC5b компонента комплемента, протеинурией, артериальной гипертензией в 39% (39), из них в первые 100 дней после трансплантации – в 92,3% (36), до 1 года – в 7,7% (3). Развитие ОПП (с двойным увеличением претрансплантантного креатинина сыворотки) у реципиентов установлено от 1 мес до 100 дней после диагностики тромботической микроангиопатии [23].

G.S. Chan и соавт. (2008) [24] по результатам клинического и патологического анализа почечных биоптатов 12 пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (от 1 до 134 мес) установили протеинурию (10), ОПП (4). Возраст пациентов на момент биопсии – от 7 лет до 63 лет.

Гистологические изменения у 12 пациентов классифицированы как мембранозный гломерулонефрит (4), тромботическая микроангиопатия (4), ФСГС (1), минимальные изменения, IgA-нефропатия, тубулярный некроз (3). Из 12 пациентов летальный исход констатирован у 4, из 8 выживших у 4 исход в хроническую почечную недостаточность за период от 9 до 98 мес после трансплантации. Авторы делают заключение, что патологи и нефрологи должны участвовать в ведении лечения пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [24].

ОПП может быть обусловлена синдромом лизиса опухоли вследствие химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей у детей, которым не проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Синдром лизиса опухоли с ОПП класса «недостаточность» мы диагностировали у двоих пациенток раннего возраста с нефробластомой, получающих химио- и лучевую терапию, у которых после диализной терапии констатировано выздоровление с дефектом и быстрое формирование ХБП.

С. LaRosa и соавт. (2007) описали у девочки 11 лет развитие ОПП вследствие синдрома лизиса опухоли и ксантиновой нефропатии как осложнение терапии острой Т-клеточной лимфобластной лейкемии [25].

Диагностика, дифференциальная диагностика причин, прогноз ОПП у детей

Креатинин сыворотки крови и СКФ по клиренсу эндогенного креатинина с учетом роста по формуле Schwartz, объем выделяемой мочи являются стандартными показателями для диагностики ОПП у детей [1].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), у пациентов с риском ОПП следует проводить мониторинг в сыворотке крови креатинина и объема мочи. Частота и продолжительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации [26].

Считают, что концентрация креатинина в крови, используемая как диагностический тест при постановке диагноза ОПП у детей, маркер повреждения на более поздних его стадиях [3, 8, 27]. Креатинин является функциональным маркером СКФ и повышается тогда, когда существенное почечное повреждение у детей уже произошло и большая степень фильтрационной способности уже утрачена [3, 8, 27]. Это представляет собой главную проблему ранней диагностики ОПП у новорожденных, детей и подростков.

В настоящее время нашли широкое применение биомаркеры повреждения и функции для ранней диагностики ОПП у детей.

Биомаркер определяют как характеристику, которая объективно измеряется и оценивается индикатором нормального биологического процесса, патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию [8].

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) советуют проявлять большую осторожность и проводить «перспективное» исследование биомаркера [8]. Последнее выполняется за счет выявления сильной связи с известными клиническими параметрами до принятия биомаркера как конечного показателя. 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» [8].

Во время исследования биомаркера на фазе 2 (трансляционной) он 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 [8].

В результате исследований определены биомаркеры ранних стадий ОПП у детей: в крови – нейтрофильно желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) и цистатин С, в моче – NGAL, интерлейкин 18 (IL-18) и молекула-1 почечного повреждения (KIM-1) [8, 27–33].

Цистатин С/Cystatin C в крови. Известно, что цистатин С белок 13-kDa, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируется ядродержащими клетками, фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется. Таким образом, концентрация креатинина в крови определяется, в первую очередь, скоростью клубочковой фильтрации. Сывороточный цистатин С оценен в некоторых исследованиях как потенциальный ранний биомаркер ОПП, однако, по данным 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 [8, 27].

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NGAL – белок с молекулярной

массой 25 kDa, секретируется активированными нейтрофилами и многими клетками. NGAL фильтруется в клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [8, 27].

По результатам исследования M. Benzer и соавт. (2012), у 91 ребенка (средний возраст 8,7±4,29 года) с контраст-индуцированной нефропатией доказана значимость сывороточного NGAL для ранней диагностики ОПП [28].

А. Ресо-Антич, 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 uNGAL уже через 2–6 ч после оперативного вмешательства, позволило им сделать вывод, что uNGAL является ранним маркером ОПП [29].

М. Вожан и соавт. (2014) [4] у 75 новорожденных и 125 детей раннего возраста, перенесших кардиопульмональное шунтирование, определяли мочевого uNGAL в первые 48 ч после кардиохирургической операции. Из всех 200 пациентов 16(8%) получали диализ, 8(4%) с летальным исходом. Уровень мочевого uNGAL повышался в промежутке от 1 до 3 ч после шунтирования и оставался высоким у половины пациентов, получавших диализ или впоследствии умерших. По кинетике uNGAL выделены 3 кластера: нормальный (173) с повышением uNGAL в течение 3 ч и быстрой нормализацией, тяжелый (23) с повышением uNGAL в течение 3 ч и длительным отсутствием нормализации и очень тяжелый uNGAL с резким повышением без снижения (4). ОПП диагностировано по сывороточному креатинину у 34 детей, в 1 нормальном кластере – в 13% (23), в тяжелом кластере 2 – в 34,8% (8), в очень тяжелом кластере в 75% (3) при сепсисе, полиорганной недостаточности и инфаркте миокарда [14].

Интерлейкин 18/Urinary interleukin-18 (IL-18). Известно, что IL-18 – провоспалительный цитокин. У больных с острым тубулярным некрозом обнаруживают высокие концентрации IL-18 в моче [30]. Исследование на 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 [30].

К. Washburn, M. Zappitelli, A. Arican и соавт. (2008) установили, что пиковые концентрации IL-18 в моче повышались с возрастанием тяжести

ОПП у критически больных детей (некардиологических), но плохо работали как ранний прогностический фактор ОПП. Кроме этого, IL-18 в моче повышался значительно у детей, у которых диагностировали сепсис [31].

Молекула-1 почечного повреждения/Kidney injury molecule-1 (KIM-1). KIM-1 (104 kDa) представляет собой трансмембранный гликопротеин тип 1. Экстрацеллюлярный домен имеет характеристики, говорящие о том, что KIM-1 вовлекается во взаимодействие «клетка–клетка» или «клетка–матрица» [8]. Исследование W.K. Han, S.S. Waikar, A. Johnson и соавт. (2008) у 40 детей, перенесших операцию на сердце, выявило, что мочевого KIM-1 спустя 12 ч после операции имел высокую чувствительность для выявления последующей ОПП [32].

Печеночного типа протеин, связывающий жирные кислоты/liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP).

Клетки проксимальных канальцев экспрессируют печеночного типа протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), который помогает транспортировать и участвует в метаболизме мочевых фильтруемых свободных жирных кислот [8]. D. Portilla, C. Dent, T. Sugaya 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 [33]. 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 развивалась ОПП. L-FABP повышался за день до повышения креатинина сыворотки и прогнозировал последующее ОПП [33]. 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 другие). Такой подход позволит осуществлять диагностику ОПП у пациентов на основе структурных или функциональных критериев и терапию на ранней стадии [27].

Стратегия своевременной терапии ОПП у детей требует разработки высокочувствительных биомаркеров повреждения с целью раннего выявления ОПП [8, 14, 26, 27].

Исходы ОПП у детей

Оценка степени тяжести ОПП у детей осуществляется в динамике основного заболевания, так

Исходы ОПП
(А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер, 2009)

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров почечного повреждения
Выздоровление с дефектом	А) Персистенция маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (15 мл/мин < СКФ < 89 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

как возможен прогрессирующий переход в более тяжелые стадии ОПП.

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) считают, что благодаря стандартизации определений и классификации ОПП у детей наше понимание в плане заболеваемости и риска плохого исхода расширилось за последние годы [8].

ОПП с полиэтиологичной структурой у детей и взрослых характеризуется исходом в полное выздоровление, выздоровление с дефектом или в терминальную почечную недостаточность [3, 8, 34, 35]. Точная идентификация пациентов с риском ОПП по классификации rRIFLE обеспечивают фундамент для продолжительных исследований по определению риска ХБП после перенесенного ОПП [3].

Приведенные А.В. Смирновым и соавт. (2009) исходы ОПП у взрослых пациентов нашли широкое применение в педиатрической нефрологической практике (табл. 8) [34].

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) отмечают рост ОПП различной этиологии и перехода ОПП в ХБП у детей [3]. Степень выраженности и продолжительность острого почечного повреждения у детей являются решающими факторами для прогрессирования в хроническую болезнь почек [3, 8].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2011), пациенты с перенесенным ОПП должны наблюдаться в течение трех месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения уже имеющейся ХБП [26].

Однако S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) рекомендуют детям, леченым в неонатальных и педиатрических интенсивных отделениях, 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-формулы для оценки скорости клубочковой фильтрации и измерение 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]. Биомаркеры необходимы для раннего определения перехода ОПП в ХБП у детей [3, 8, 27].

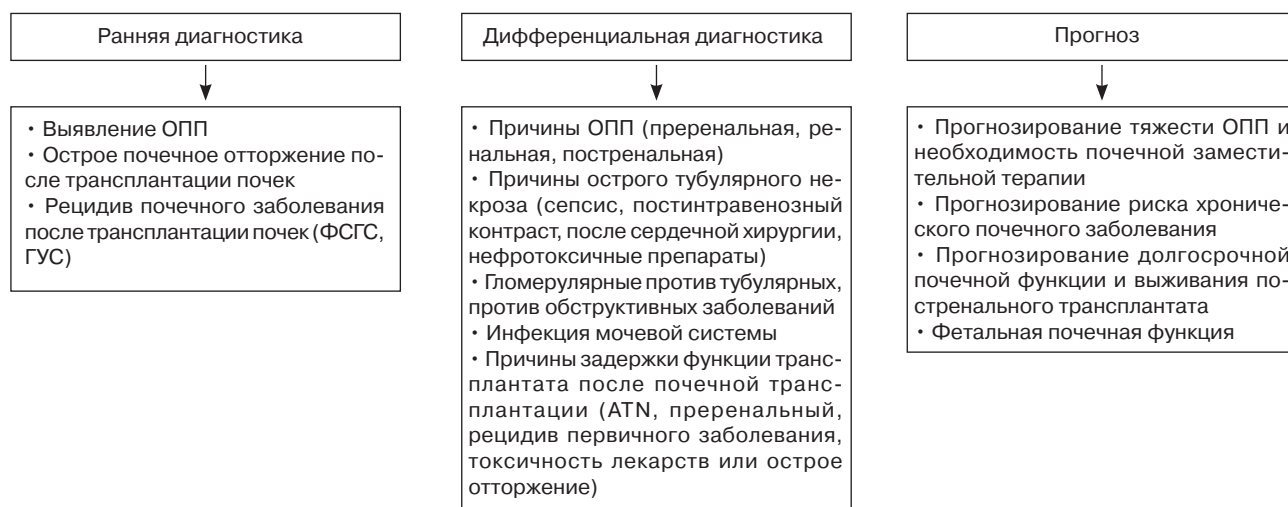


Рисунок. На текущий момент изучаемые и возможные роли для новых биомаркеров острого почечного повреждения (по Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli, 2011) [8].

Таблица 9

**Требования к свойствам биомаркеров,
применяемых в клинике
для оценки перехода ОПП в ХБП
(S.L. Goldstein, P. Devarajan, 2011) [3]**

- *Неинвазивность* – использование простых доступных образцов, таких как моча и кровь
- *Простота в выполнении* – использование стандартизированных клинических и лабораторных методов
- *Биологическая вероятность* – корреляция с патофизиологией, показывает тяжесть повреждения
- *Чувствительность* – способность к раннему определению, минимизированию ложноотрицательных результатов
- *Широкий динамический диапазон* – способность стратификации риска
- *Специфичность* – способность диагностировать, уменьшать ложноположительные результаты
- *Прогностические* – предсказывающие прогрессирование в ХБП, сердечно-сосудистые осложнения, летальность
- *Theranostic* – мониторинг прогрессирования заболевания и ответа на вмешательство

S.L. Goldstein, P. Devarajan (2011) описывают свойства, которыми должны обладать биомаркеры, применяемые в клинике для оценки перехода ОПП в ХБП (табл. 9) [3].

Z. Al-Ismaili, A. Palijan, M. Zappitelli (2011) демонстрируют значимость изучаемых биомаркеров и новых биомаркеров для ранней диагностики, дифференциальной диагностики причин и прогноза ОПП у детей (рисунок) [8].

D.J. Askenazi (2012), поставив вопрос «Готовы ли вы использовать в клинике биомаркеры ОПП?», отвечает, что биомаркеры мочи и крови могут дать более точные данные, чем креатинин, для раннего обоснования диагноза ОПП у детей. Но необходимы дальнейшая работа, прежде чем их можно будет внедрить в клиническую практику и крупномасштабные многоцентровые исследования для проверки биомаркеров ОПП у детей [36].

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) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые вопросы актуальной проблемы ОПП у детей еще не нашли своего окончательного решения.

Для оптимизации диагностики ОПП следует внедрить общепринятую классификацию и диагностические критерии по rRIFLE с учетом почасового диуреза и СКФ по формуле Schwartz в педиатрические отделения соматической реанимации, патологии новорожденных и грудных детей, кардиохирургической реанимации, гематологии, трансплантологии, нефрологии.

Стратегия ведения детей после ОПП с продолжительным в течение 5 лет наблюдением педиатром-нефрологом и с обязательным контролем функции почек должна найти широкое применение в практическом здравоохранении.

Необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований педиатрического ОПП.

Необходимо внедрить в единую образовательную систему в ГБОУ ВПО программы обучения по ОПП для студентов и слушателей курсов усовершенствования педиатров по нефрологии и других заинтересованных специальностей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1028-1035
2. Andreoli S.P. Clinical Evaluation of Acute Kidney Injury in Children. In: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., eds. *Pediatric Nephrology*, sixth ed. Springer Verlag, 2009; vol 2; 1603-1618
3. Goldstein S.L., 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 A.P., Haas C.A. 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 J.A., Mehta R.L., 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. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259-263
7. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent // *Pediatr Clin North Am.* 1987. Vol. 34. N 3. P. 571-590
8. 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
9. Laglois V. Laboratory Evaluation at Different Ages. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 39-54
10. Goldstein S.L. Acute kidney injury in children and its

- Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purif* 2012; (33): 131-137
11. AlAbbas A., Campbell A., Skippen P. et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; (28): 1127-1134
 12. Bhojani S., Kidson C., Ramage I. Acute Kidney Injury in Cyanotic Heart Disease patients admitted to PICU – A retrospective case control study. Abstracts of 45 th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1768-1769
 13. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA., Alcaraz Romero AJ., Romero Otero A. et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1265-1272
 14. Bojan M., Vicca S., Lopez-Lopez V. et al. Predictive Performance of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Dialysis Requirement and Death Following Cardiac in Neonates and Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:285-294
 15. 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
 16. Imani P. D., Odiit A., Hingorani S.R. et al. Acute kidney injury and its association with in-hospital mortality among children with acute infections. *Pediatr Nephrol* 2013; (28): 2199-2206
 17. Keir L.S., Saleem M.A. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; (29): 1895-1902
 18. Папаян А.В., Панков Е.А. Гемолитико-уремический синдром: Папаян А.В., Савенкова Н.Д., *Клиническая нефрология детского возраста* СПб: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 534-550 [Papajan A.V., Pankov E.A. Gemolitiko-uremicheskij sindrom: Papajan A.V., Savenkova N.D., *Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta* SPb: «Levsha. Sankt-Peterburg» 2008; 534-550]
 19. Чемоданова М.А. Частота и характер поражения почек при отравлениях у детей и подростков. Автореферат дисс.канд мед наук.С-Пб, 2012:22 [Chemodanova M.A. Chastota i harakter porazhenija pochetk pri otravlenijah u detej i podrostkov. Avtoreferat diss.kand med nauk.S-Pb, 2012:22]
 20. Chemodanova M., Savenkova N. Acute kidney injury (AKI) in children with exogenous poisoning. Abstracts of 45 th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, 2012, Poland, Cracow. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (9): 1763-1764
 21. Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L. Clinical relevance In: De Broe M.E., Porter G.A., Bennett W.M., Verpooten G.A., eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3-20
 22. Смирнов К. А., Добронравов В.А. Острое повреждение почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Нефрология* 2014;18(6):26-42 [Smirnov K. A., Dobronravov V.A. Ostroe povrezhdenie pochetk pri transplantacii gemopojeticheskikh stvolovyh kletok. *Nefrologija* 2014;18(6):26-42]
 23. Jodele S., Davies S.M., Lane A. et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014; 124(4): 645-653
 24. Chan G.S., Lam M.F., Au W.Y., et al. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after hematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(4):322-330
 25. LaRosa C., McMullen L., Bakdash S. et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia 2007. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 132-135
 26. 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
 27. Endre Z.H., Pickering J.W. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (2): 207-21
 28. Benzer M., Alpay H., Baykan O. et al. Early detection of acute kidney injury. Is it possible? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1619
 29. Peco-Antic A., Vukicevic I., Kotur J. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. Abstracts. The 45th Annual Meeting on September 6th – 8th 2012, Krakow, Poland. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1620
 30. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis* 2004; 43:405-414
 31. Washburn K.K., Zapitelli M., Arican A.A. et al. Urinary interleukin-18 is an acute injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 566-572
 32. Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-869
 33. Portilla D., 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
 34. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18 [Smirnov A.V., Kajukov I.G., Dobronravov V.A. Ostroe povrezhdenie pochetk – novoe ponjatje v nefrologii. *Nefrologija* 2009; 13 (3): 9-18]
 35. Савенкова Н.Д., Чемоданова М.А., Панков Е.А. Острое повреждение почек у детей. *Нефрология* 2013;17(4):26-35 [Savenkova N.D., Chemodanova M.A., Pankov E.A. Ostroe povrezhdenie pochetk u detej. *Nefrologija* 2013;17(4):26-35]
 36. Askenazi D. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? *Pediatr Nephrol* 2012; 27(9): 1423-1425

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.10.2014 г.
Принята в печать: 05.03.2015 г.